

DIE INFLUENZA-MENINGITIS

- Behandlung und Behandlungsergebnisse -

von

PABLO BÄUMNER

1965.

DIE INFLUENZA-MENINGITIS

- Behandlung und Behandlungsergebnisse -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

vorgelegt von

PABLO BÄUMNER

aus Hohensolms/Wetzlar

MAINZ 1965

Dekan: Professor Dr. Korting
Referent: Professor Dr. F.-K. Friederiszick
Korreferent: Professor Dr. U. Köttgen
Tag der mündl. Prüfung: 25. Juni 1965

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Allgemeines	1
1. Übersicht über die in Mainz behandelten Formen der Meningitis purulenta	2
2. Häufigkeit der Influenza-Meningitis	2
3. Altersverteilung	5
4. Jahreszeit	5
5. Geschlechtsverteilung	5
6. Pathologie	6
7. Infektionswege	7
8. Diagnostik	8
9. Symptomatik	10
10. Lumbalpunktion	12
11. Liquoruntersuchung	12
III. Therapie	16
A. Verschiedene Antibiotika und Sulfonamide in der Therapie der Influenza-Meningitis	16
1. Penicillin	16
2. Sulfonamide	16
3. Streptomycin	17
4. Chloramphenicol	19
5. Tetracyclingruppe	20
B. Therapie der Influenza-Meningitis in Mainz	23
IV. Subdurale Ergüsse	32
1. Pathologie	32
2. Ursache der subduralen Ergüsse	32
3. Häufigkeit der subduralen Ergüsse	34
4. Indikation zur Fontanellenpunktion	34
5. Behandlung der subduralen Ergüsse	35
6. Das Auftreten von subduralen Ergüssen in Mainz	35
V. Todesfälle	42
VI. Katamnesen	51

1. Methodik	51
2. Ergebnisse	52
3. Organische Dauerschäden	53
4. Übersicht über die katamnestischen Befunde	56
5. Psychonervöse Störungen	55
6. Unterschied zwischen Entlassungsbefund und katamnestischem Befund	58
VII. Faktoren, die die Prognose der Influenza-Meningitis beeinflussen	60
1. Alter	60
2. Geschlecht	61
3. Krampfhäufigkeit	62
4. Therapiebeginn	65
5. Therapie	66
VIII. Angewandte statistische Methoden	68
IX. Schlußbetrachtung	71
Zusammenfassung	71
Literaturverzeichnis	74

I. EINLEITUNG

Noch vor 30 Jahren war die eitrige Hirnhautentzündung eine fast immer tödlich verlaufende Krankheit. Überlebte aber einmal ein Kranker eine Meningitis purulenta, so trug er zumeist schwere geistige und körperliche Schäden davon. Seit der Entdeckung der Sulfonamide durch Domagk hat sich die Prognose jedoch entscheidend gebessert. Ein weiteres Ansteigen der Erfolgsaussichten brachte die Einführung der Antibiotica in die Therapie der Meningitis. Jedoch kann von einer endgültigen Beherrschung dieser Krankheit noch nicht gesprochen werden, da die Letalitätsrate noch sehr hoch und eine Heilung im Sinne der Restitutio ad integrum noch relativ selten ist.

II. ALLGEMEINES

Welche Bedeutung der Meningitis in der Pädiatrie zukommt, läßt sich anhand folgender Zahlen erläutern:

Nach Unterlagen aus dem Statistischen Bundesamt (22) starben in der Bundesrepublik Deutschland (ohne West-Berlin) in den Jahren 1954 - 1958 an einer eitrigen Hirnhautentzündung (ohne Tuberkulose) 2 641 Kinder im Alter unter 15 Jahren; davon waren über die Hälfte Säuglinge, nämlich 1 604. Bei einer durchschnittlichen Letalität von ca. 20% (Hüther und Kienitz (30), Kuske (44), Naumann und von Harnack (55), E.S. Smith (72) und Verron (74)) ergibt sich eine jährliche Erkrankungsfrequenz von etwa 2 500 Kindern; dies entspricht fast der durchschnittlichen Gesamtpatientenzahl pro Jahr der Mainzer Kinderklinik.

1. Übersicht

In den Jahren 1948 bis 1962 wurden in der Universitäts-Kinderklinik, unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Köttgen, 379 Kinder, die an einer eitrigen Hirnhautentzündung erkrankt waren, behandelt. Die Meningitis wurde durch folgende Keime hervorgerufen:

Tabelle 1:

1. Neisseria meningitidis	186
2. Diplococcus pneumoniae	64
3. Haemophilus influenzae	35
4. Escherichia coli	29
5. ohne Erregernachweis	28
6. Staphylococcus aureus	12
7. Streptococcus pyogenes	9
8. Listeria monocytogenes	5
9. Klebsiella pneumoniae	3
10. Salmonellen	3
11. Pseudomonas aeruginosa	2
12. Enterococcen	2
13. Proteus	1

379

Die Meningitis tuberculosa-Erkrankungen wurden außer acht gelassen.

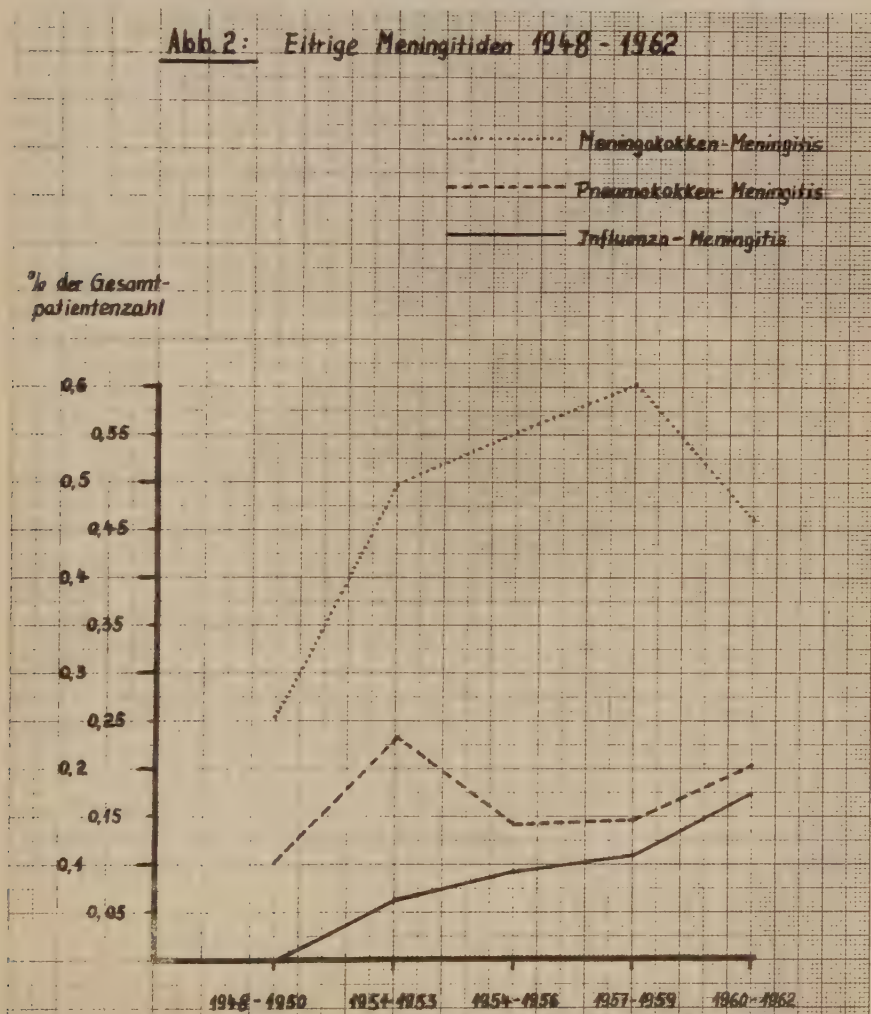
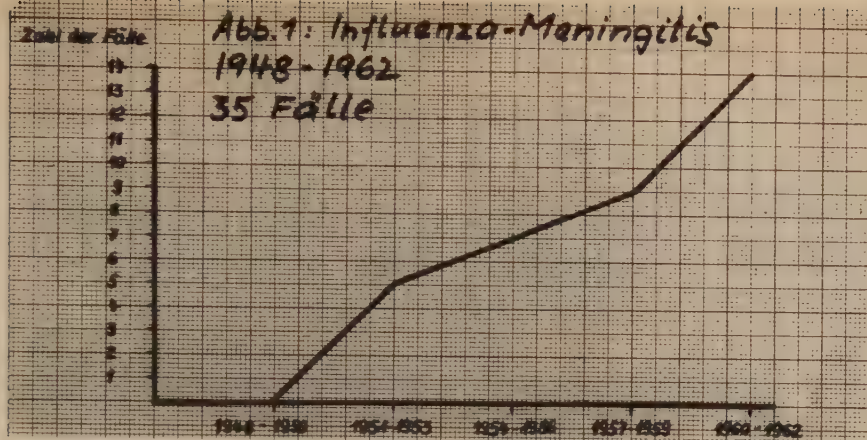
2. Häufigkeit der Influenza-Meningitis

Über die Verteilung der 35 Fälle von Influenza-Meningitis (IM) im Beobachtungszeitraum gibt Abbildung 1 Auskunft.

Werden nun die drei häufigsten Erreger - Neisseria meningitidis, Diplococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae - entsprechend ihrem Vorkommen in den Jahren 1948 - 1962 in Prozent der stationär behandelten Kinder kurvenmäßig erfaßt, ergibt sich das in Abbildung 2 dargestellte Bild.

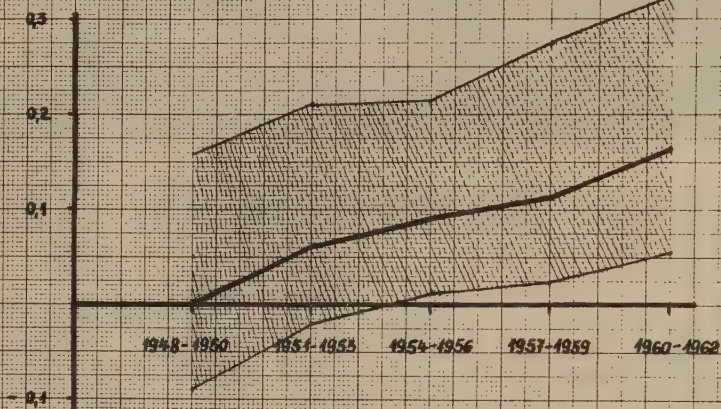
Die Kuve der relativen Häufigkeiten der IM wurde durch die Angabe des Vertrauensbereichs ergänzt (Abb. 3). Die Werte wurden aus Graphischen Tafeln (Koller (38)) geschätzt, da ein genaues Ablesen wegen der kleinen Prozentzahlen nicht möglich war. (3 σ -Grenze, d.h. 99,73% der Fälle liegen in der schraffierten Fläche).

Aus der Zunahme der absoluten und relativen Häufigkeiten in den einzelnen Zeitabschnitten kann man eine Zunahme der IM in Mainz nicht ohne weiteres behaupten, die beobachteten Werte könnten zufällig sein. Man kann annehmen, daß in den beobachteten Zeitabschnitten jeweils der gleiche Anteil an IM zu erwarten wäre. Es soll die Hypothese überprüft werden, ob sich die beobachteten Werte von diesen zu erwartenden Werten unterscheiden. Dies geschieht mit der χ^2 -Probe (s. S. 69).



% der Gesamt-
patientenzahl

Abb. 5: Influenza-Meningitis 1948-1962
einschl. 3σ-Grenze



Zunächst wird von den absoluten Werten ausgegangen:

Tabelle 2:

	1948-50	51-53	54-56	57-59	60-62	Summe
n_{ij} = beobachtete Häufigkeiten	0	5	7	9	14	35
E_{ij} = erwartete Häufigkeiten	7	7	7	7	7	35

Aus dieser Tabelle errechnet sich nach Formel (1) (s. S.69) ein χ^2 von 15,14.

Bei vier Freiheitsgraden ist $0,005 > P_0 > 0,001$, das heißt die absoluten Häufigkeiten der IM in den einzelnen Zeitabschnitten unterscheiden sich mit großer Sicherheit von einer Gleichverteilung. Man kann daher sagen, daß die beobachteten Fälle von IM im Berichtszeitraum zugenommen haben.

Dies könnte durch die Vergrößerung der Klinik zustande gekommen sein. Daher soll der Frage nachgegangen werden, ob sich die Zunahme der IM mit hinreichender Sicherheit von der Entwicklung der Gesamtpatientenzahl im Berichtszeitraum unterscheidet. In der Tabelle 3 sind die entsprechenden Zahlen zusammengestellt.

Tabelle 3:

	IM-Fälle	Gesamtzahl aller Fälle ohne IM	Gesamtzahl aller Fälle mit IM
1948-50	0	5 909	5 909
1951-53	5	7 414	7 419
1954-56	7	8 316	8 323
1957-59	9	8 102	8 111
1960-62	14	8 341	8 355
insgesamt	35	38 082	38 117

Der Zeitraum 1948-53 wurde für die Berechnung von χ^2 zusammengefaßt, da zwischen 1948 und 1950 keine IM beobachtet wurde. Es errechnet sich nach Formel (1) (s. S. 69) ein χ^2 von 9,86. Die zugehörige Irrtumswahr-

scheinlichkeit $P_0 < 0,01$, das heißt man kann behaupten, daß sich die IM seit 1948 zahlenmäßig anders entwickelt hat als die Gesamtpatientenzahl. Ob diese gesicherte Zunahme der IM innerhalb des Krankengutes auf eine echte Zunahme der Krankheit zurückzuführen ist, oder durch veränderte Einweisungsmöglichkeiten zustande kommt, muß zunächst offenbleiben.

1934 stufte Anspach (3) *Haemophilus influenzae* noch als vierthäufigsten Erreger einer Hirnhautentzündung ein. Gleiches berichten Neal und Mitarbeiter (56) aus dieser Zeit in den U.S.A. Sie beobachteten in 23 Jahren 1216 mal Meningokokken, nur 209 mal Pneumokokken, 203 mal Streptokokken, 111 mal Influenzabazillen und 27 mal Staphylokokken als Erreger einer Meningitis. Eine Verschiebung dieser Zahlenverhältnisse zugunsten der IM in den USA ist aus der Arbeit von Levinson (45) zu ersehen. Er erfaßte in den Jahren 1937-1946 mehrere hundert Fälle von Meningitis purulenta und konnte dabei den Influenzabazillus als zweithäufigsten Erreger feststellen. Nach E.S. Smith (72) ergab eine Untersuchung aus Los Angeles von 1944 - 1953 eine Zunahme dieser Meningitisform, bei ihm ist sie schon die häufigste aller eitrigen Hirnhautentzündungen.

Im amerikanischen Schrifttum nach 1950 werden die Erreger dieser Krankheit immer in folgender Reihenfolge aufgezählt: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Diplococcus pneumoniae* (Alexander 1952 (1), Etteldorf 1956 (14), Haggerty und Ziai 1960 (24), Koch und Carson 1955 (34) und Platou und Mitarbeiter 1951 (61)). Über die gleiche Reihenfolge berichtet Forbes 1962 (16) aus Australien.

In Europa kommt die IM dagegen noch zumeist an dritter Stelle vor (Cavelat und Mitarbeiter 1959 (8), Heim 1959 (27), Kienitz 1962 (33), Veron 1962 (74) und von Wolff 1956 (77)). Über eine Zunahme aber auch hier berichten Heim 1959 (27), Kauthio und Rantasalo 1958 (32) und von Wolff 1956 (77). Aus der Arbeit von Bergstrand und Mitarbeitern 1957 (7) ist zu entnehmen, daß in Stockholm in den Jahren 1947 - 1954 die IM mit 37,8% die zweithäufigste aller eitrigen Hirnhautentzündungen gewesen ist.

Worauf die steigende Erkrankungsrate gerade mit diesem Erreger zurückzuführen ist, ist bisher noch nicht bekannt. Herr Professor Friederiszick äußerte einmal in einem Gespräch die Vermutung, daß durch die häufige Gabe von Penicillin bei kleineren Infekten der oberen Luftwege die Wachstumsbedingungen für *Haemophilus influenzae* durch die Ausschaltung der anderen Keime günstiger würden und somit eine Ausbreitung dieses Erregers erleichtert werde.

Abb. 4: Influenza-Meningitis
36 Fälle
Altersverteilung

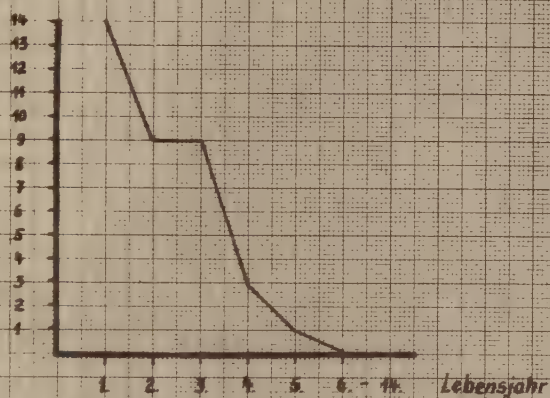


Abb. 5: Influenza-Meningitis
1 Lebensjahr
14 Fälle



Abb. 6: Influenza - Meningitis
Jahreszeitliche Verteilung

Anzahl der Fälle

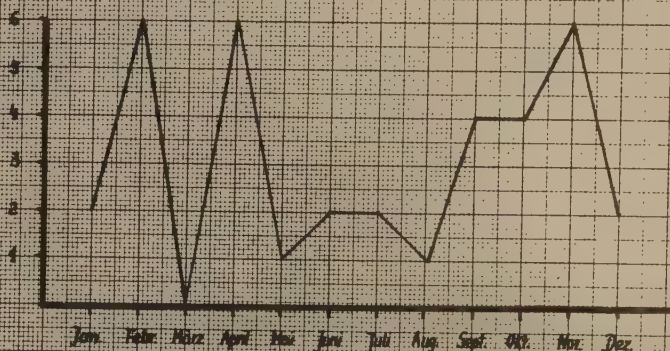
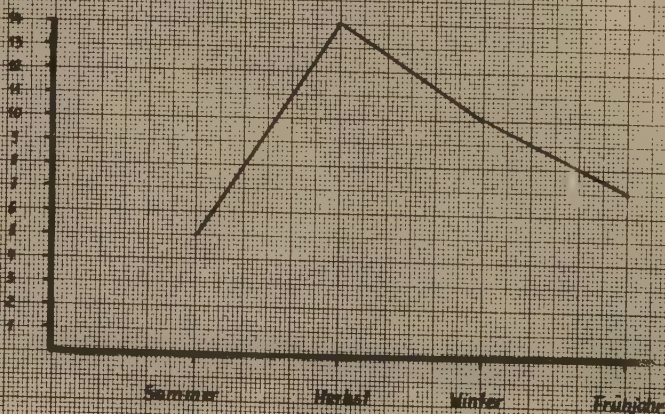


Abb. 7: Influenza - Meningitis
Jahreszeitliche Verteilung

Fälle



Über ein Kind, das im Februar 1963 wegen IM behandelt wurde, soll im weiteren mitberichtet werden, so daß sich die Zahl der beschriebenen Fälle auf 36 erhöht.

3. Altersverteilung

Das jüngste Kind, welches wegen einer IM zur Behandlung kam, war 21/2 Monate und das älteste 4 1/2 Jahre alt. Die Altersverteilung ist aus den Abbildungen 4 und 5 zu ersehen. Über eine ähnliche Altersverteilung mit Bevorzugung des Säuglings und Kleinkindes berichten Appelbaum und Abler (4), Beck und Janney (6), Eigler und Mitarbeiter (13), Forbes (16), Kienitz (33), Külz (42), De Matteis (49), Ouyang und Ting (59), Platou und Mitarbeiter (61), Ries (63), Verron (74) und von Wolff (77). Litvay (47) führt diese Altersdisposition auf das starke Wachstum des kindlichen Gehirns mit seinem gesteigerten Stoffwechsel und der Blutfülle zurück.

4. Jahreszeit

Bei der Betrachtung der Abbildungen 6 und 7 fällt auf, daß die IM vor allem in den Monaten Februar, April und November aufgetreten ist. In der jahreszeitlichen Aufgliederung findet man eine deutliche Betonung des Herbstes mit einem Abfall zum Sommer hin.

Beck und Janney (6) beobachteten in Milwaukee im Oktober und November die stärkste Erkrankungsfrequenz. Nach Verron (74) trifft Entsprechendes in Halle zu, nur daß es dort noch einen zusätzlichen Aprilgipfel gibt; während nach von Wolff (77) in Basel die meisten Fälle im Juni und Dezember zur Behandlung kamen. Dagegen erkrankten in Los Angeles im März und November die meisten Kinder (Koch und Carson (34)).

5. Geschlechtsverteilung

Von den 36 Kindern, die in Mainz wegen einer IM behandelt wurden, waren 22 Knaben und 14 Mädchen. Es stellt sich die Frage, ob diese unterschiedlichen Häufigkeiten auf Zufall beruhen können. Das geeignete Verfahren zur Überprüfung ist der Binomial-Test (s. S.70). Es errechnet sich ein $\bar{z}$ von 1,16 ($P_0 > 0,12$), das heißt aufgrund des Mainzer Zahlenmaterials kann man nicht mit hinreichender Sicherheit behaupten, daß eine Knabenwendigkeit der IM besteht.

Daher wurden einige Angaben aus der Literatur, die Bezug auf diese Frage nehmen, in der folgenden Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4:

Autor	Knaben	Mädchen	insgesamt
Haggerty und Ziai (24)	33	24	57
Koch und Mitarb. (36)	215	137	352
Külz (42)	5	4	9
Ries (63)	34	10	44
v. Wolff (77)	19	11	30
in Mainz	22	14	36
	328	200	528

Bei allen Autoren überwiegen die Knaben gegenüber den Mädchen, freilich variiert das Verhältnis männlich zu weiblich beträchtlich. Es kann nun die Hypothese überprüft werden, ob diese Abweichungen von Autor zu Autor innerhalb des Zufallsbereiches liegen. Diese sogenannte Homogenitätsprüfung wird wieder mit dem χ^2 -Verfahren (s. S. 69) durchgeführt. Es errechnet sich ein χ^2 von 5,04. Die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 5% ($P_0 < 0,05$), das heißt unterschiedliche Angaben der Autoren in bezug auf das Zahlenverhältnis Knaben und Mädchen bei IM lassen sich nicht mit Sicherheit behaupten, sind jedoch auffällig.

An dem zugängigen Gesamtmaterial $n = 528$ läßt sich nun die Hypothese überprüfen, ob insgesamt gesehen eine Knabenwendigkeit besteht. Dabei ergibt sich nach dem Binomialtest ein z von 5,52. Die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit P_0 ist viel kleiner als 1% ($P_0 \ll 0,01$). Man kann also mit großer Sicherheit behaupten, daß mehr Knaben als Mädchen an IM erkranken.

6. Pathologie

Bei einer Influenza-Meningitis sieht man makroskopisch in den ersten Tagen ein haubenförmiges Exsudat über den vorderen Teilen des Großhirns. Ebenfalls befindet sich eine Exsudatanhäufung entlang den großen Arachnoidalvenen, in denen eine starke Neigung zur Thrombenbildung vorliegt. Als Folge treten Zirkulationsstörungen in der Rinde auf, die dann zu Oedemen oder sogar Nekrosen führen können.

Im histologischen Präparat sieht man anfangs eine diffuse, nicht sehr starke Infiltration der Meningen mit Leukocyten. Lediglich der piale Anteil ist stärker infiltriert. Aber auch in die äußersten Schichten des Gehirns, und hier vor allem in die Wände der Rindengefäße, sind vermehrt Leukocyten eingewandert. In den infiltrierten Stellen lassen sich massenhaft intra- und extrazellulär gelegene Influenzabazillen nachweisen. Gegen Ende der ersten Woche wechselt die Farbe des Exsudates mehr ins Gelbliche und das subakute Stadium beginnt (Schleussing (66)).

7. Infektionswege

Als Eintrittspforte für *Haemophilus influenzae* gelten der Nasenrachenraum bzw. die Atmungsorgane. Von hier breiten sich die Erreger auf dem Blutweg, seltener per continuitatem, auf die Meningen aus (Kienietz (33), Schleussing (66)).

Bei nasopharyngealen Abstrichen konnten Koch und Carson (34) in 50% aller IM-Fälle Influenzabazillen nachweisen. Bei 71% der Kinder konnten von den Autoren die Erreger aus dem Blut kultiviert werden. Nach Hamperl (26) sind bei der IM nur höchstens in der Hälfte aller Fälle deutliche entzündliche Veränderungen an Rachen und Kehlkopf zu finden.

Bei den in Mainz behandelten Patienten wurden folgende Begleitbefunde erhoben:

Tabelle 5:

Befund	Anzahl
Veränderungen an Rachen und Tonsillen	26 mal
Infekt der oberen Luftwege	7 mal
Otitis media	4 mal
Mastoiditis	2 mal
Dyspepsie	1 mal
Pertussis	1 mal
Ileus	1 mal
Wolfsrachen	1 mal

8. Diagnostik

Bekanntlich hat Volhard gesagt, daß die Götter vor die Therapie die Diagnose gesetzt haben. Anamnese, Aufnahmebefund sowie chemische und physikalische Untersuchungsergebnisse zusammen gestatten uns, die Diagnose IM zu stellen. Bei Befragung der Eltern der kleinen Patienten ergeben sich oft wertvolle Hinweise auf ein cerebrales Geschehen. Vielfach ist jedoch der Krankheitsbeginn bis zum Auftreten der ersten meningealen Zeichen uncharakteristisch. Bei einigen Kindern bedarf es sogar eines mehrtägigen Klinikaufenthaltes, bis die Symptomatik einer Meningitis voll ausgeprägt ist. Bei anderen hingegen beginnt die Erkrankung plötzlich und nimmt einen so foudroyanten Verlauf, daß jede ärztliche Hilfe zu spät kommt.

Bis zum Auftreten der ersten von den Eltern oder dem Arzt festgestellten Symptome einer Hirnhautentzündung waren die 36 wegen einer IM behandelten Kinder verschieden lange krank (Tabelle 6).

Tabelle 6:

Zeit bis zum Auftreten der ersten Meningitis-Symptome	Anzahl
wenige Stunden bis ein Tag	9 Kinder
1 bis 2 Tage	8 Kinder
2 bis 3 Tage	8 Kinder
3 bis 4 Tage	4 Kinder
4 bis 5 Tage	2 Kinder
5 bis 6 Tage	1 Kind
6 bis 7 Tage	2 Kinder
mehr als 7 Tage	2 Kinder

Folgende Auszüge aus Krankengeschichten sollen als Beispiele für den verschiedenartigen Beginn der IM dienen.

Beispiel 1:

KG 2082/61, Edeltraud W., 8 Monate

Anamnese: Kind gedieh bisher gut. Gestern wurde es mittags schreiend, mit im Gitter des Bettes eingeklemmtem Arm aufgefunden. Der Arm ließ sich gut lösen, wurde danach aber nicht mehr bewegt; er zeigt keine Schwellung und keine Verfärbung. Kind war unruhig. Kein Fieber, kein Infekt.

Einweisungsdiagnose: Parese des linken Armes.

Aufnahmebefund am 21.9.: Acht Monate altes, gut entwickeltes Kind in gute, AZ. Es ist ziemlich unruhig und weinerlich, macht aber keinen schwerkranken Eindruck. Die Wangen sind durch Fieber gerötet. Leichte periorale Blässe beim Schreien. Es ist berührungsempfindlich, kann den linken Arm nicht bewegen. Übriger Körperbefund: o.B.

Aus dem Verlauf:

21.9.: Das Kind ist noch immer sehr unruhig, schreit besonders, wenn man in seine Nähe kommt. Die linksseitige, schlaffe Armparese besteht noch immer. Reflexe gut auslösbar, keine Seitendifferenz. LP normal. Röntgenologisch waren der linke Arm und der Schultergürtel unauffällig. Dagegen sprechen die starke Linksverschiebung des Blutbildes, die mäßig beschleunigte BSG und das Fieber mehr für einen entzündlichen Prozeß, wahrscheinlich eine beginnende Osteomyelitis, die aber röntgenologisch noch nicht nachweisbar ist. Der Arm wird auf alle Fälle ruhiggestellt und das Kind mit Methicillin so behandelt, als ob es eine Osteomyelitis habe.

23.9.: Das Kind hat noch immer hohe Temperaturen bis 39°. Es ist noch weiterhin berührungsempfindlich, schreit aber nur, wenn man es anfaßt. Die Kontrolle des Blutbildes ergab wieder eine starke Linksverschiebung bei einer normalen Leukozytenzahl. Die Nahrungsaufnahme ist relativ gut, kein Erbrechen, regelmäßige Gewichtszunahme.

24.9.: Heute nach plötzliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Die Atem- und Pulsfrequenz stieg an. Temperatur 39,5°C. Unter Kreislaufmitteln besserte sich der Zustand des Kindes etwas, es blieb aber sehr blaß und unruhig. Da am nächsten Morgen das Kind eine deutliche Nackensteifigkeit hatte und die große Fontanelle stark vorgewölbt war, wurde es nochmals punktiert. Die LP ergab einen eitrigen Liquor mit 4000/3 Zellen. Im Direktausstrich waren kokkoide Stäbchen zu sehen. Sofortiger Behandlungsbeginn mit Chloramphenicol.

Beispiel 2:

KG 728/61, Norbert R., 9 Monate alt

Anamnese:

Kind war bis gestern noch ganz gesund. In der vergangenen Nacht schrie es plötzlich auf und wollte sich danach nicht mehr beruhigen. Gegen drei Uhr

stellte sich auch Temperatur ein (über 39°). Später wurde das Kind ganz kalt. Hausarzt wurde gerufen. Der Säugling erbrach zu dieser Zeit zum ersten Mal. Der Hausarzt konnte nichts Richtiges finden und gab 0,1 g Pyramidon als Suppositorium. In der Folgezeit erbrach das Kind noch zweimal. Da sich der Zustand nicht besserte, wurde das Kind eingewiesen.

Aufnahmebefund:

Das Kind macht einen deutlich kranken Eindruck, es fühlt sich heiß an. Es sieht mitgenommen aus, ohne daß man zunächst bei der allgemeinen Beobachtung einen pathologischen Befund erheben könnte. Dann fällt jedoch eine sehr erhebliche Fontanellenspannung auf. Bemerkenswert ist, daß das Kind nur ganz angedeutet in seinem Bewußtseinszustand verändert ist und daß - abgesehen von der Fontanellenspannung - keine meningealen Reizerscheinungen nachweisbar sind.

Die eingehendere Untersuchung des ZNS ergibt: Bewußtsein: leichte Somnolenz; Sensibilität: o.B.; meningeale Symptome: deutliche Fontanellenspannung, stark pulsierend. Sonst keine sicheren Zeichen für Meningismus. Hirnnervenzeichen: keine. Reflexe: die physiologischen Reflexe sind insgesamt vielleicht etwas lebhaft. Keine pathologischen Reflexe.

Bei der sofort durchgeführten LP wurden 7120/3 Zellen gezählt. Im Direktpräparat finden sich gramnegative Stäbchen, die teilweise in Ketten gelagert sind.

An anderen Organen konnte kein krankhafter Befund erhoben werden.

9. Symptomatik

Im allgemeinen läßt sich bei genauer Befragung der Eltern und aus dem Aufnahmebefund die Indikation zu einer sofortigen Lumbalpunktion stellen. Die Krankheit beginnt vielfach mit einem Stadium, in dem die Kinder die Nahrungsaufnahme verweigern, quengelig und müde sind und in dem die Temperatur rasch ansteigt. Bald folgen die eigentlichen Meningitissymptome: Kopfschmerzen oder als Zeichen dafür: häufiges An-den-Kopf-Fassen; charakteristisch ist auch das schrille Aufschreien; Nackensteifigkeit und Opisthotonus fehlen selten; die Spannung oder Vorwölbung der großen Fontanelle beim Säugling deutet immer auf einen gesteigerten Liquordruck hin, letztere kann aber auch fehlen, namentlich wenn ein stärkerer allgemeiner Turgorverlust eingetreten ist. Das häufig beobachtete Erbrechen und die Krampfneigung lassen gleichfalls auf einen erhöhten intrakraniellen Druck schließen, ebenso ein "leerer Blick" und Schielen. Der verstärkte Dermographismus ist ein Zeichen für vasomotorische Störungen.

Versucht man den Kopf des Kindes anzuheben, so werden beide Kniee und oft auch die Ellenbogen gebeugt (Brudzinski'sches Nackenphänomen). Bei gestreckten Knieen können die Beine nur wenig angehoben werden, bzw. setzt man das Kind auf, tritt reflektorisch eine Beugung in den Kniegelenken ein (Kernig'sches Zeichen).

Fast allen Patienten gemeinsam ist eine starke Berührungsempfindlichkeit. Oft ist das Bewußtsein getrübt (Dennig (11), Etteldorf (14), Kienitz (33), Kuske (44), Levinson (45), Verron (74)).

Bei den 36 in Mainz wegen einer IM behandelten Kindern wurden folgende Symptome, zum Teil kombiniert, beobachtet (Tabelle 7):

Tabelle 7:

Symptome	Anzahl
Fieber	bei allen Kindern
Nackensteifigkeit	bei 32 Kindern
Brudzinski positiv	bei 25 Kindern
Kernig positiv	bei 23 Kindern
Erbrechen	bei 22 Kindern
Berührungsempfindlichkeit	bei 20 Kindern
Bewußtseinstörung	bei 16 Kindern
Verstärkter Dermographismus	bei 14 Kindern
Kopfschmerzen, an den Kopf fassen	bei 12 Kindern
Schielen und/oder leerer Blick	bei 11 Kindern
Schrilles Aufschreien	bei 9 Kindern
Opisthotonus	bei 9 Kindern
Krampfbereitschaft	bei 6 Kindern
Bei 14 Kindern war die große Fontanelle noch nicht geschlossen,	
sie wölbte sich vor	bei 9 Kindern
niveaugleich	bei 3 Kindern
ingesunken	bei 2 Kindern

10. Lumbalpunktion

Wenn bei einem Patienten auch nur die geringsten Anzeichen einer Meningitis bestehen, muß sofort eine Lumbalpunktion durchgeführt werden. Das Punktat gibt dann Aufschluß darüber, ob eine seröse oder eitrige Entzündung vorliegt. Außerdem kann nur so die für die Therapie erforderliche Erregerbestimmung durchgeführt werden. Durch die Liquorentnahme findet noch zusätzlich eine Druckentlastung statt, die zumindest vorübergehend einen therapeutischen Effekt darstellt, da die quälenden Kopfschmerzen gelindert werden.

Je jünger ein Kind ist, um so großzügiger soll die Indikation zur LP gestellt werden, weil die Meningitis bei einem jungen Säugling fast symptomlos beginnen kann (Kienitz (33), Verron (74)). Verron (74) hat acht Punkte angeführt, um eine gewisse Indikation zur LP abzugrenzen:

1. Gespannte Fontanelle oder andere meningitische Symptome.
2. Krämpfe, die zum erstenmal auftreten.
3. Ungewöhnliche Benommenheit.
4. Entwicklung paralytischer Phänomene, z.B. leerer Blick, Schielen.
5. Änderung in der Art des Schreiens, übermäßiges Schreien, Wechsel zwischen Bewußtlosigkeit und Reizbarkeit.
6. Erbrechen ohne offenbare Ursache, besonders wenn es mit Fieber einhergeht.
7. Otitis media mit Fieber, die nicht bald auf die Therapie anspricht.
8. Ungeklärte erhöhte Temperatur.

Zeigt der Liquor cerebrospinalis bei der Punktion einen normalen Befund, so ist bei gleichbleibender Symptomatik dieselbe später zu wiederholen, um eine sich rasch entwickelnde Pleocytose nicht zu übersehen (Verron (74)).

11. Liquoruntersuchung

Der durch Punktion gewonnene Liquor muß sofort bakterioskopisch untersucht werden, um den Erreger zu identifizieren, damit ohne Zeitverlust mit der Therapie begonnen werden kann. Eine verwertbare Anzüchtung von *H. influenza* erfordert, nach Hallmann (25), mindestens 18 - 24 Stunden. Praktisch dauert es aber 2 - 3 Tage, bis das Ergebnis in der Klinik vorliegen kann. Bis dahin ist aber oft die Entscheidung über das Schicksal der Patienten gefallen. Von einer schnellen Sterilisierung des Liquors ist nicht nur das Leben, sondern auch die endgültige Ausheilung abhängig.

Für eine sofortige bakterioskopische Diagnose spricht noch, daß ein Teil der

Kulturen kein Wachstum zeigt. Nach Literaturangaben errechnete Kuske (44) einen mittleren Wert von 14,2% Versagen bei der Anzüchtung der Erreger einer Meningitis purulenta. Koch und Carson (34) berichten, daß von 128 bakterioskopisch diagnostizierten Influenzameningitiden in 116 Fällen der Keim in der Liquorkultur nachgewiesen werden konnte. Bei den restlichen 12 Patienten konnte die bakterioskopische Diagnose durch kulturelle Erregernachweise im Blut und/oder Nasenrachenabstrichen erhärtet werden.

Bei den 36 in Mainz wegen einer IM behandelten Kindern zeigten sechs der Liquorkulturen kein Wachstum.

Haemophilus influenzae ist ein gramnegatives Stäbchen, er gehört zu den kleinsten Bakterien, die wir kennen. Seine Größe schwankt zwischen 0,15 bis 0,3 μ Dicke und 0,3 - 0,5 μ Länge (Schloßberger (67)). Seine bakterioskopische Diagnose kann außerordentlich schwierig sein. Zeigt er doch in einem Liquorausstrich einen ungewöhnlichen Formenreichtum, der von kurzen kokkoiden, mitunter kolbig aufgetriebenen Stäbchen bis zu langen Fäden reicht. Manchmal lassen sich um die einzelnen Erreger mehr oder minder deutlich wahrnehmbare Kapseln beobachten. Zum Teil liegen sie in so atypischen Formen vor, daß selbst der erfahrene und mit dem pleomorphen Bild vertraute Untersucher eine Mischinfektion vermutet oder einen anderen Keim diagnostiziert. Die Influenzabazillen können sogar gramlabil sein und so die Diagnose noch mehr erschweren. Daher darf niemals auf eine kulturelle Anzüchtung verzichtet werden, um die Diagnose zu erhärten oder gegebenenfalls eine Korrektur in der Therapie vorzunehmen (Naumann und von Harnack (55), Kienitz (33)).

Folgende Tabelle 8 gibt eine Übersicht über den bakterioskopischen Befund und die Ergebnisse der kulturellen Anzüchtung sowie eine Übersicht über die Therapie der ersten zwei bis drei Tage. Die Fortsetzung der Therapie nach Vorliegen der kulturellen Ergebnisse wird in einem späteren Kapitel ausführlich besprochen.

Tabelle 8:

KG	Name	Bakterioskopischer Befund	Kultur	Therapie d. ersten Tage	
226/58	G.H.	gramneg. Diplokokken, Influenza?	steril	SA+Pc	
423/58	R.S.	Meningokokken	H. infl.	SA+Pc	
295/54	H.M.	Diplokokken bzw. Stäbchen	H. infl.	SA+Pc	
1178/52	H.E.	Fragliche Pneumokokken	H. infl.	SA+Pc	
1368/62	P.S.	Pneumokokken	H. infl.	Pc	
1741/61	J.G.	Meningokokken	H. infl.	Pc	
2516/61	V.P.	Meningokokken	H. infl.	Pc	
720/59	R.S.	gramneg. Diplokokken	H. infl.	Pc	
2569/55	B.D.	Coli, Influenza?	H. infl.	SA+Pc+St+Chl	
1697/56	H.S.	gramneg., polymorphe Keime	H. infl.	SA	+St+Chl
1259/57	D.E.	gramneg. Stäbchen	H. infl.		St+Chl
2082/62	E.W.	Stäbchen	H. infl.		Chl
2594/61	F.B.	Stäbchen	H. infl.		Chl
490/63	F.N.	gramneg., verschieden ge- formte Stäbchen	H. infl.	Pc	+Chl
2503/62	W.D.	Influenza	H. infl.	Pc	+Chl
2036/62	O.C.	Stäbchen	H. infl.	Pc	+Chl
2657/61	L.W.	schlanke Stäbchen?	H. infl.		Chl+Methicill.
760/61	I.M.	Influenza	H. infl.	SA+Pc	+Chl
2477/60	P.A.	gramneg. Stäb., Influenza?	steril	SA+Pc	+Chl
2106/60	G.H.	Pneumokokken?	H. infl.	SA+Pc	+Chl
134/60	J.S.	grampos. Diplokokken	H. infl.	SA+Pc	+Chl
1247/59	A.S.	Influenza	H. infl.	SA+Pc	+Chl
836/58	G.K.	feine Stäbchen, Influenza?	H. infl.	SA+Pc	+Chl
2126/54	M.A.	gramneg. Diplokokken, Infl.?	steril	SA+Pc	+Chl
854/53	J.M.	in Ketten liegende Stäb.	H. infl.	SA+Pc	+Chl
2133/51	F.B.	auswärts wurde H. infl. bestimmt		SA+Pc	+Chl
380/58	R.B.	Stäbchen	H. infl.	SA	+Chl
743/54	V.G.	gramneg. Stäb., Influenza?	steril	SA	+Chl
286/54	M.Z.	Stäbchen	H. infl.	SA	+Chl
2398/53	I.W.	Influenza	steril	SA	+Chl
2306/62	H.L.	schlanke Stäbchen	H. infl.	Pc	+Te
2332/59	G.P.	Meningokokken	H. infl.	Pc	+Te

KG	Name	Bakterioskopischer Befund	Kultur	Therapie d. ersten Tage	
1850/58	U.O.	fragl. Diplokokken, Pneumokokken	H. infl.	Pc	+Te
728/61	N.R.	Stäbchen in Ketten	H. infl.	Pc	+Chl+Te
258/55	M.G.	gramneg. polymorphker- nige kokkoide Stäbchen	H. infl.	SA	+Te
1760/51	G.M.	Influenza	steril	SA	+Te

SA = Sulfonamide

Pc = Penicillin

St = Streptomycin

Chl = Chloramphenicol

Te = Tetracyclin

Die Zählung und Differenzierung der Zellen im Liquor gibt Auskunft über die Art der Erkrankung. Bei einer Meningitis purulenta überwiegen die Leucocyten, obwohl Poetschke (62) anhand einiger Beispiele auch bei eitrigen Meningitiden einen vorwiegend Lymphocyten enthaltenden Liquor beschrieb. Nur das Neugeborene mit seinem noch nicht entwickelten Abwehrsystem kann ohne zelluläre Reaktionen bleiben (Kienitz (33)).

Bei den 36 an IM erkrankten Kindern wurde bei der ersten LP zwischen 2160/3 und 50000/3 Zellen gezählt. In einigen Fällen konnte nach Behandlungsbeginn noch eine Steigerung der Zellzahl beobachtet werden. Der bei der ersten Punktion im Liquor gemessene Eiweißgehalt lag zwischen 45 mg% und 495 mg%. Er war im Verlauf der Krankheit Schwankungen unterworfen, die teilweise von der Zellzahl unabhängig waren.

III. THERAPIE

A. VERSCHIEDENE ANTIBIOTIKA UND SULFONAMIDE IN DER THERAPIE DER INFLUENZA-MENINGITIS

1. Penicillin

Wenn bei der bakterioskopischen Durchsicht eines Liquorausstriches Influenzabazillen nicht sicher diagnostiziert werden können, sollen nach Alexander (1), Charles und Pryles (9), Forbes (16), Haggerty and Ziai (24) sowie Koch und Mitarbeitern (36) neben Chloramphenicol noch Penicillin und Sulfonamide verabreicht werden. Koch und Carson (34) haben bis zum endgültigen Erregernachweis über 24-36 Stunden zusätzlich Penicillin gegeben und konnten in dem weiteren Krankheitsverlauf für die so behandelten Kinder, die eine IM hatten, keinen Nachteil erblicken. Etteldorf (14) gibt Penicillin weiter, wenn der gezüchtete *Hämophilus influenzae*-Stamm gegen dieses sensibel ist.

Nach Otten (58) liegt die mittlere minimale Hemmkonzentration für *Hämophilus influenzae* zwischen 0,83 bis 3,0 IE/ml Penicillin G in einem standardisierten Nährmedium. Als Grenzwerte für einzelne Stämme gibt der Autor eine Konzentration von 0,33 und 5,16 IE/ml Penicillin G an.

Friederiszick und Hoffecker (19) untersuchten die Liquorgängigkeit von Penicillin G bei Kindern mit frischen eitrigen Meningitiden. Bei einer Gesamtdosis von 1,0 Mill. IE/kg/Tag verteilt auf dreistündliche i.m.-Injektionen konnten sie zwischen 0,5 - 1,6 IE/ml im Liquor nachweisen.

Wenn bei einer eitrigen Hirnhautentzündung Influenzabazillen mit Sicherheit nachgewiesen worden sind, kann also wegen des bei dieser Dosierung fraglichen therapeutischen Effektes auf Penicillin verzichtet werden.

2. Sulfonamide

Die Sulfonamide waren die ersten Chemotherapeutika, die mit einigem Erfolg in der Behandlung von eitrigen Hirnhautentzündungen eingesetzt werden konnten. Bei der IM werden sie auch heute noch in Kombination mit Antibiotika verabreicht (Detmold (12), Koch und Mitarbeiter (36), Haggerty und Ziai (24), Kuske (44), Weinstein und Mitarbeiter (76) und andere).

Bei einer Resistenzprüfung von Influenzabazillen auf Sulfonamide (Sulfamid) fanden Martin und Mitarbeiter 1943 (48), daß diese bei einer Sulfonamid-

konzentration von 1 mg% noch wachsen, während Meningokokken schon bei einer Konzentration von 0,05 mg% gehemmt werden.

Weinstein und Mitarbeiter (76) berichten, daß nach einer per os gegebenen Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht Sulfisomidin nach zwei bis drei Stunden ein Serumspiegel von 10,3 mg% gemessen werden konnte. Die Liquorkonzentrationen bei normalen Meningen lagen zwischen 10 - 20% des Serumspiegels, sie stiegen aber bei eitrigen Hirnhautentzündungen bis auf 50% des Serumspiegels an.

Nach Kuske (44) erreichen die Sulfonamide (Sulfa-Addition) bei einer i.m./i.v.-Gabe von 0,1 g/kg/Tag bei entzündeten Meningen im Liquor 60 - 80% des Plasmaspiegels. 1945 berichtete Gasser (20), daß in der Behandlung der IM mit Sulfonamiden erst bei einer Dosis von 0,4 - 0,5 g/kg/Tag ein Erfolg zu erzielen ist. Rossi (65) hält 0,2 g/kg/Tag in der Kombinations-therapie für ausreichend. (Verwendete Präparate: Elkosin, Diazil, Gantrisin.) Nach von Wolff (77) wurden in Basel 0,2 bis 0,6 g/kg/Tag verabreicht. (Präparate: Cibazol, Diazil, Elkosin, Gantrisin, Trisulfanil.)

3. Streptomycin

Streptomycin ist bei nicht entzündeten Meningen nach intramuskulärer Injektion von 40 mg/kg/Tag nur in Spuren im Liquor nachweisbar (Kuske (44)). Bei entzündeten Meningen kann der Spiegel etwas ansteigen, daher muß dieses Antibioticum, falls es einen wirksamen Spiegel erreichen soll, intrathekal gegeben werden.

Weinstein und Mitarbeiter (76) verabreichten bei über 200 Kindern mit IM am Anfang der Behandlung Streptomycin intralumbal, ohne einen Zwischenfall bei der einmaligen Anwendung zu beobachten. Nachdem 12 - 15 ml Liquor abgelassen worden waren, wurden in einem Zeitraum von 10 Minuten 10 ml streptomycinhaltige isotonische Kochsalzlösung injiziert. Bei Säuglingen wurden 15 mg, bei ein- bis dreijährigen Kindern 25 mg und bei den älteren 30 mg/kg/Tag gegeben. Säuglinge erhielten zusätzlich 30 mg/kg/Tag und Kinder über einem Jahr insgesamt 500 - 1000 mg Streptomycin, verteilt auf vier Einzeldosen. Gleichzeitig wurden noch Sulfonamide zugeführt.

McKay und Mitarbeiter (52) berichten 1951 von zwei Todesfällen nach intrathekaler Applikation von 50 - 100 mg Streptomycin. Sie nehmen eine toxische Schädigung der Medulla oblongata an und lehnen daher die intralumbale Streptomycin-Therapie bei der IM ab.

Von Wolff (77) beobachtete 1956 bei einem von 28 intrathekal mit Streptomycin behandelten Kindern einen Exitus letalis. Zehn Minuten nach der intralumbalen Injektion von 20 mg Streptomycin und 20 000 IE Penicillin wurde es cyanotisch und starb unter Kreislaufversagen eine Stunde später.

Finland (15) und Kienitz (33) lehnen die intrathekale Verabreichung von Antibiotika ab; sie sollte nur auf prognostisch ohnehin ungünstige Meningitisformen beschränkt werden.

Nach Walter und Heilmeyer (75) liegt die für *Haemophilus influenzae* bakteriostatisch wirkende Konzentration von Streptomycin zwischen 1,6 - 2,5 - 5,0 und mehr Gamma/ml. Alexander (1) hat festgestellt, daß Streptomycin in einer Konzentration von 10 γ /ml auf diesen Bazillus innerhalb von sechs Stunden bakterizid wirkt. Bei nicht ausreichender Dosierung erhielt sie in vitro resistente Stämme, was sich aber durch Kombination mit Sulfonamiden vermeiden ließ.

Weinstein und Mitarbeiter (76) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei 13% der von ihnen aus Liquor gezüchteten Influenzabazillen entwickelte sich innerhalb von 48 Stunden eine Streptomycin-Resistenz, die sie nach anfänglicher Zugabe von Sulfonamiden nicht beobachteten.

Shaw und Bruyn (70) halten eine Therapie mit Streptomycin (50 mg/kg/Tag) plus Sulfonamide (0,15 - 0,2 g/kg/Tag) für ausreichend. Von 88 so behandelten Kindern starben fünf. Neben anderen Restschäden beobachteten sie in zwei Fällen eine starke Herabsetzung des Hörvermögens.

Bergstrand und Mitarbeiter (7) konnten bei sechs von 77 überlebenden, wegen einer Meningitis purulenta mit Streptomycin behandelten Kindern eine Vestibularisschädigung feststellen.

Gasser und Howald (21) konnten mit Streptomycin i.l. plus Sulfonamiden bei vier Kindern die Behandlungsdauer erheblich gegenüber der Zeit verkürzen, die bei alleiniger Sulfonamid-Behandlung zur Ausheilung notwendig war. Drei Kinder wurden gesund, bei einem, es hatte täglich 80 mg Streptomycin i.l. erhalten, blieb eine Ataxie und langanhaltende Vestibularisschädigung zurück. Nach Meinung der Autoren treten dagegen Schäden am N. acusticus auch unabhängig von der Streptomycin-Behandlung auf; sie sind vielmehr als direkte Folge der IM anzusehen.

In zwei Fällen von 28, die mit Streptomycin behandelt wurden, sah von Wolff (77) eine Schädigung der akustischen Organe. Sie gehörten beide

zu der Gruppe von drei Kindern, die nur Streptomycin plus Sulfonamide erhalten hatten.

Da die intralumbale Injektion von Streptomycin nicht ungefährlich ist und eine Schädigung des VIII. Hirnnerven des öfteren beschrieben wurde, empfiehlt Alexander (2), in der Behandlung der IM auf die Verwendung von Streptomycin zu verzichten. Bei zwei von neun Kindern, die sie mit Streptomycin plus Sulfonamide behandelte, trat eine Schädigung des Gleichgewichtsorgans auf. Sie hält eine Kombination Chloramphenicol/Sulfonamide der oben genannten (Streptomycin/Sulfonamide) für gleichwertig.

Aus der Kombinationstherapie Streptomycin plus Sulfonamid plus Oxytetracyclin oder Tetracyclin oder Chloramphenicol haben Koch und Mitarbeiter (36) ohne nachteilige Wirkung auf den Krankheitsverlauf oder die Sterblichkeit, Streptomycin weggelassen.

4. Chloramphenicol

Für die Therapie der IM ist Chloramphenicol ein gut wirksames Medikament. Kuske (44) gibt an, daß bei einer oralen Gabe von 100 mg/kg/Tag ein Liquorspiegel von 3 - 6 γ /ml (das sind 50% des Plasmaspiegels) erreicht wird.

Bei einer intravenösen Applikation von 75 mg/kg Chloramphenicol konnten McCrumb und Mitarbeiter (50) bei entzündeten Meningen nach drei Stunden einen Liquorspiegel von 19 γ /ml nachweisen. Nachdem sie 150 mg/kg intramuskulär verabreicht hatten, betrug die Liquorkonzentration nach drei Stunden 24 γ /ml.

Nach Seelemann und Kornatz-Stegmann (69) liegt der erreichbare Liquorspiegel bei 4,0 - 32,0 γ /ml. Das Wachstum von *Haemophilus influenzae* wird aber schon bei einer Dosis von 1,0 - 5,0 γ /ml gehemmt.

Wie aus dem eben Gesagten hervorgeht, lassen sich also mit diesem Antibiotikum sowohl nach oraler als auch nach i.m.- und i.v.-Applikation wirksame Liquorspiegel erreichen.

Kagan und Felix-Balkcom (51) behandelten 43 Kinder mit Chloramphenicol i.v., 28 der Patienten erhielten dieses Antibioticum allein. Bei 17 von ihnen wurde das Behandlungsergebnis als ausgezeichnet beurteilt, bei acht als gut und bei zwei als befriedigend (excellent, good, fair). In den übrigen 15 Fällen wurde das i.v.-Chloramphenicol mit anderen Antibiotica kombiniert. In dieser Gruppe starben zwei Kinder.

Parker und Mitarbeiter (60) berichten 1955 von 35 Patienten mit einer IM, die sie ausschließlich mit Chloramphenicol (100 -- 125 mg/kg/Tag) behandelten. Es starben drei Kinder.

Haggerty und Ziai (24) stellten die Behandlungsergebnisse einer Gruppe von 31 an IM erkrankten Kindern, die nur mit Chloramphenicol behandelt wurden, einer anderen Gruppe mit 26 Kindern gegenüber, die Chloramphenicol plus Streptomycin plus Sulfadiazin erhielten. In der ersten Gruppe starben 5, in der zweiten Gruppe eines.

In der Therapie der IM sind nach Friederiszick (17) mit der Kombination Chloramphenicol/Sulfonamide zur Zeit die günstigsten Ergebnisse zu erzielen. Die Kombination Chloramphenicol/Sulfonamide wird auch von Alexander (2), Detmold (12), Külz (44), Neumann (57), Platou und Mitarbeiter (61) und Rossi (65) empfohlen.

5. Die Tetracyclingruppe

Weitere in der Therapie der IM erfolgreich angewandte Antibiotica sind in der Tetracyclingruppe zusammengefaßt. In der hiesigen Kinderklinik wurden Tetracyclin, Chlor- und Oxytetracyclin gegeben.

Seit der Einführung der Tetracycline in die Behandlung der IM konnten Koch und Carson (34) ein Absinken der Sterblichkeit von 7,4% auf 4,3% und der Restschäden bei der Entlassung von 20% auf 4,3% feststellen. Chloramphenicol wurde von ihnen damals noch nicht regelmäßig verabreicht.

Friederiszick und Cordier (18) haben bei 6 Kindern, 5 mit Meningo- und 1 mit Pneumokokkenmeningitis, Tetracyclinbestimmungen im Liquor durchgeführt. Nach 25 - 100 mg/kg i.m./i.v. konnten sie Konzentrationen zwischen 0,2 - 2,6 μ /ml messen. Die Werte waren individuellen Schwankungen unterworfen und sanken mit dem Abklingen der Entzündung stark ab. Wegen Rezidivneigung mußte in zwei Fällen auf Penicillin plus Sulfonamid zurückgegriffen werden, bei einem Kind sprach die Behandlung nicht an.

Von Kölbl und Schirmer (37) wurde ein sieben Monate alter, meningitiskranker Säugling mit Tetracyclin (dreimal täglich je 20 mg/kg) behandelt. Die Liquorkonzentrationen lagen hier zwischen 0,89 - 2,87 μ /ml.

Bei 12 Kindern mit einer akuten eitrigen Hirnhautentzündung haben Koch und Hansen (35) nach Verabreichung von Tetracyclin deren Liquorkonzentration gemessen. Es wurden 75 mg/kg/Tag gegeben. Über die ersten 72 Stun-

den hin erfolgte die Applikation i.v. Dann wurde für 24 Stunden i.m. injiziert und später peroral verabreicht. Im Liquor fanden sie zwischen 0,75 - 3,0 μ /ml in den ersten Tagen und bei der peroralen Verabreichung 0,19 - 1,5 μ /ml. Nach ihrer Angabe sind die gramnegativen Stäbchen bei einer Konzentration von 0,39 - 3,21 μ /ml tetracyclin-sensibel.

Oxytetracyclin geht bei normalen Meningen nicht oder nur in Spuren in den Liquor über. Haemophilus influenzae ist bei einer Konzentration von 0,3 - 1 - 2 - (5) μ /ml Oxytetracyclin sensibel (Walter und Heilmeyer (75)).

Nach Seelemann und Kornatz-Stegmann (69) ist Oxytetracyclin bei entzündeten Meningen nach einer Dosis von 50 - 85 mg/kg in einer Konzentration von 0,15 - 0,9 μ /ml nachweisbar.

Heim (27) sieht in Tetracyclin das Mittel der Wahl bei einer Meningitis purulenta.

Von vier Kindern, die Hoyne und Riff (29) wegen einer Meningitis purulenta mit Oxytetracyclin plus Sulfonamid behandelten, wurden drei gesund. Ein Kind kam moribund zur Aufnahme und starb nach sechs Stunden.

Bei einem statistischen Vergleich fanden Koch und Mitarbeiter (36) keinen signifikanten Unterschied darin, ob Oxytetracyclin oder Tetracyclin oder Chloramphenicol kombiniert mit Streptomycin und Sulfonamiden den Kindern bei einer Meningitis gegeben wurde.

Nur wenn eine außergewöhnliche Resistenz gegenüber Chloramphenicol oder Unverträglichkeit gegenüber diesem Medikament besteht, soll nach Etteldorf (14) auf Oxytetracyclin oder Tetracyclin bei der Behandlung der IM ausgewichen werden. Als ausreichend sieht er eine Dosierung von 40 - 50 mg/kg/Tag peroral oder 20 mg/kg/Tag i.m./i.v. kombiniert mit Sulfonamiden an.

Chlortetracyclin läßt sich in einer Konzentration von 0,05 - 0,2 μ /ml im Liquor nachweisen, die unabhängig von Höhe, Dauer und Applikationsart ist. Auch bei entzündeten Meningen liegen die Werte nicht zuverlässig höher. Haemophilus influenzae ist bei einer Konzentration von 0,2 - 1 - 5 μ /ml Chlortetracyclin sensibel (Walter und Heilmeyer (75)).

Tetracyclin ist chemisch dem Chlor- und Oxytetracyclin nahe verwandt. Die Wirkungen stimmen fast völlig überein (Kuschinsky (43)). Daher werden diese drei Antibiotica in der nachfolgenden Therapiebesprechung nicht mehr getrennt angegeben.

Nachfolgende Tabelle 9 über erreichbare Liquorkonzentrationen und Wachstumshemmkonzentrationen für *Haemophilus influenzae* ist nach Literaturangaben zusammengestellt worden (Friedriszick und Hoffecker (19), Koch und Hansen (35), Kuske (44), Otten (58), Martin und Mitarbeiter (48), Seelemann und Kornatz-Stegmann (69), Walter und Heilmeyer (75), Weinstein und Mitarbeiter (76)).

Tabelle 9:

Medikament	Dosis	erreichter Liquorspiegel	H. influenzae bakteriostat. bei
Penicillin	1,0 Mill. IE/ kg/Tag	0,5-1,6 IE/ml	(0,33)-0,83-3,0- (5,16) IE/ml
Sulfonamide	0,05 g/kg/Tag	Serumspiegel 10,3 mg%. Liquor 50% d. Serumspiegels bei normalen Meningen	Wachstum noch bei 1,0 mg%
Streptomycin	40 mg/kg/Tg. i.m.	Spuren bei normalen Meningen, bei ent- zündeten vermutlich bessere Diffusion	bakteriostatisch bei 1,6-2,5-5,0 μ und mehr μ /ml
Chloramphenicol	100 mg/kg/ Tag per os	3,0-6,0 μ /ml	bakteriostatisch 1,0-5,0 μ /ml
Tetracyclin	75 mg/kg/ Tag i.m./ i.v.	0,75-3,0 μ /ml	0,39-3,21 μ /ml
Oxytetracyclin	50-85 mg/ kg/Tag	0,15-0,9 μ /ml	0,3-1,0-2,0-(5,0) μ /ml
Chlortetracyclin	unabhängig von Dosis, Art und Dauer der Applika- tion	0,05-0,2 /ml bei normalen Meningen. Ob bei entzündeten Meningen erhöht, ist fraglich.	0,2-1,0-5,0 μ /ml

Die Werte beziehen sich, wenn nicht andersvermerkt, auf entzündete Meningen.

B. THERAPIE DER IM IN MAINZ

Nachfolgende Tabelle 10 zeigt, zusammengefaßt, die Behandlung der einzelnen Kinder.

Tabelle 10:

Name:	Therapie
Fritz B.	Chl
Lorenz W.	° Methicillin+Chl
Ursula C.	Pc+Chl
Wolfgang D.	Pc+Chl
Peter S.	Pc+Chl
Günther H.	Pc+ +SA
Hannelore M.	Pc+ +SA
Jutta G.	Pc+Chl+SA
Gerhard H.	Pc+Chl+SA
Gabriele K.	Pc+Chl+SA
Ingrid M.	Pc+Chl+SA
Jörg S.	Pc+Chl+SA
Rainer S.	Pc+Chl+SA
Radomir S.	Pc+Chl+SA
Alexandra S.	Pc+Chl+SA
Marlies Z.	Chl+SA
Ingrid W.	Chl+SA
Dieter E.	Chl+SA+St
Barto-Georg D.	Pc+Chl+SA+St
Volker P.	Pc+Chl+SA+St
Peter A.	Pc+Chl+SA+St
Frank-Dieter N.	Pc+Chl+SA+St+Isoniacid
Rainer B.	Chl+SA+St+Te
Monika G.	Chl+SA+St+Te
Hubert S.	Chl+SA+St+Te
Hans E.	Pc +SA+St+Te
Monika A.	Pc+Chl+SA +Te
Franz-Josef B.	Pc+Chl+SA +Te
Jutta M.	Pc+Chl+SA +Te
Vera G.	Chl+SA +Te

Name	Therapie	
Gerhard M.	Chl+SA	+Te
Norbert R.	Chl+SA	+Te
Edeltraut W.	Chl	+Te
Gerhard P.	Pc+Chl	+Te
Helga L.	Pc	+Te
Uwe O.	Pc	+Te

Zeichenerklärung:	Pc	Penicillin
	Chl	Chloramphenicol
	St	Streptomycin
	Te	Tetracyclin
	SA	Sulfonamide (Präparate: Elkosin, Aristamid, Gantrisin, Supronal)

Im folgenden wird anhand obiger Tabelle die Behandlung der Kinder im einzelnen angeführt.

a. Chloramphenicol

KG 2594/61, Fritz B., 12 Monate

1. - 16. Tag 100 mg/kg/Tag Chloramphenicol

Bei Entlassung o.B.

b. Penicillin und Chloramphenicol

Name, Alter	Kristall-Penicillin (IE/kg/Tag)	Chloramphenicol (mg/kg/Tag)	bei Entlassung
1. Lorenz W. 2 1/2 Mon. KG 2657/61	(Methicillin 40 mg/kg/Tag)	150 mg	gestorben nach 11 h
2. Ursula C. 2 1/2 J. KG 2036/62	1. - 2. Tag: 1,0 Mill.IE	2. Tag 50 mg 3. Tag 90 mg 4.-5. Tag 70 mg 6.-12. Tag 50 mg	o.B.

Name, Alter	Kristall-Penicillin (IE/kg/Tag)	Chloramphenicol (mg/kg/Tag)	bei Entlassung
3. Wolfgang D. 1 J. 10 Mon. KG 2503/62	1.Tag: 100 000 IE	1.Tag 40 mg 2.-3.Tag 55 mg 4.-19.Tag 35 mg 20.-24.Tag 70 mg 25.-28.Tag 55 mg	o.B.
4. Peter S. 2 J. 2 Mon. KG 1368/62	1.-4.Tag: 600 000 IE	4.-19.Tag 70 mg	o.B.

c. Penicillin und Sulfonamide

Name, Alter	Kristall-Penicillin (IE/kg/Tag)	Sulfonamide (g/kg/Tag)	bei Entlassung
1. Günther H. 7 Monate KG 226/58	1.Tag: 630 000 IE	1.Tag: 1,0 g	gestorben nach 17 h
2. Hannelore M. 11 Monate KG 295/54	1.-3.Tag: 400 000 IE	1.-12.Tag: 0,3 g	o.B.

d. Penicillin, Chloramphenicol und Sulfonamide

Name, Alter	Kristall-Penicillin (IE/kg/Tag)	Chloramphenicol (mg/Kg/Tag)	Sulfonamide (g/kg/Tag)	bei Ent- lassung
1. Jutta G. 1 J. 7 Mon. KG 1741/61	1.-3.Tag: 900 000 IE	3.-26.Tag: 100 mg	3.-18.Tag: 0,4 g	o.B.
2. Gerhard H. 3 J. 8 Mon. KG 2106/60	1.-2.Tag 470 000 IE	1.-21.Tag: 65 mg 30.-38.Tag: 50 mg	1.-6.Tag: 0,25 g 7.-16.Tag: 0,2 g	o.B.

Name, Alter	Kristall-Penicillin (IE/kg/Tag)	Chloramphenicol (mg/kg/Tag)	Sulfonamide (g/kg/Tag)	bei Ent- lassung
3. Gabriele K. 2 J. 1 Mon. KG 836/58	1.-2.Tag: 1 Mill.IE	1.-8.Tag: 100 mg 9.-13.Tag: 60 mg	1.-7.Tag 0,4 g 8.Tag: 0,3 g 9.-10.Tag: 0,25 g 11.-13.Tag: 0,2 g	o.B.
4. Ingrid M. 1 J. 4 Mon. KG 760/61	1.-3.Tag: 750 000 IE	1.-30.Tag: 90 mg 31.-78.Tag: 55 mg	1.-23.Tag: 0,4 g 24.-44.Tag: 0,2 g	statisch etwas zurück
5. Jörg S. 6 Mon. KG 134/60	1.-3.Tag: 700 000 IE	1.-22.Tag 60 mg 23.-24.Tag: 30 mg	1.-2.Tag: 0,45 g 3.-4.Tag: 0,2 g 5.Tag: 0,35 g	o.B.
6. Rainer S. 3 J. KG 423/58	1.-2.Tag: 500 000 IE	10.-19.Tag: 50 mg 21.-23.Tag: 25 mg	1.-2.Tag: 0,25 g 3.-7.Tag: 0,2 g 10.-23.Tag: 0,25 g	o.B.
7. Radomir S. 4 J. KG 2720/59	1.-4.Tag: 500 000 IE	3.-4.Tag: 40 mg 5.-12.Tag 65 mg 13.-26.Tag: 30 mg	3.-11.Tag: 0,2 g 12.-17.Tag: 0,1 g	o.B.
8. Alexandra S. 1 J. 1 Mon. KG 1247/59	1.-4.Tag: 800 000 IE	1.-10.Tag: 100 mg	1.-10.Tag: 0,2 g	o.B.

e. Chloramphenicol und Sulfonamide

Name, Alter	Chloramphenicol (mg/kg/Tag)	Sulfonamide (g/kg/Tag)	bei Entlassung
1. Marlies Z. 1 J. 7 Mon. KG 289/54	1.-10.Tag: 90 mg	1.-16.Tag: 0,25 g	o.B.
2. Ingrid W. 2 J. 1 Mon. KG 2398/53	1.-5.Tag: 60 mg 6.-9.Tag: 30 mg 18.-29.Tag: 30 mg	1.-2.Tag: 0,35 g 3.13.Tag: 0,25 g	o.B.

f. Penicillin, Chloramphenicol, Sulfonamide und Streptomycin

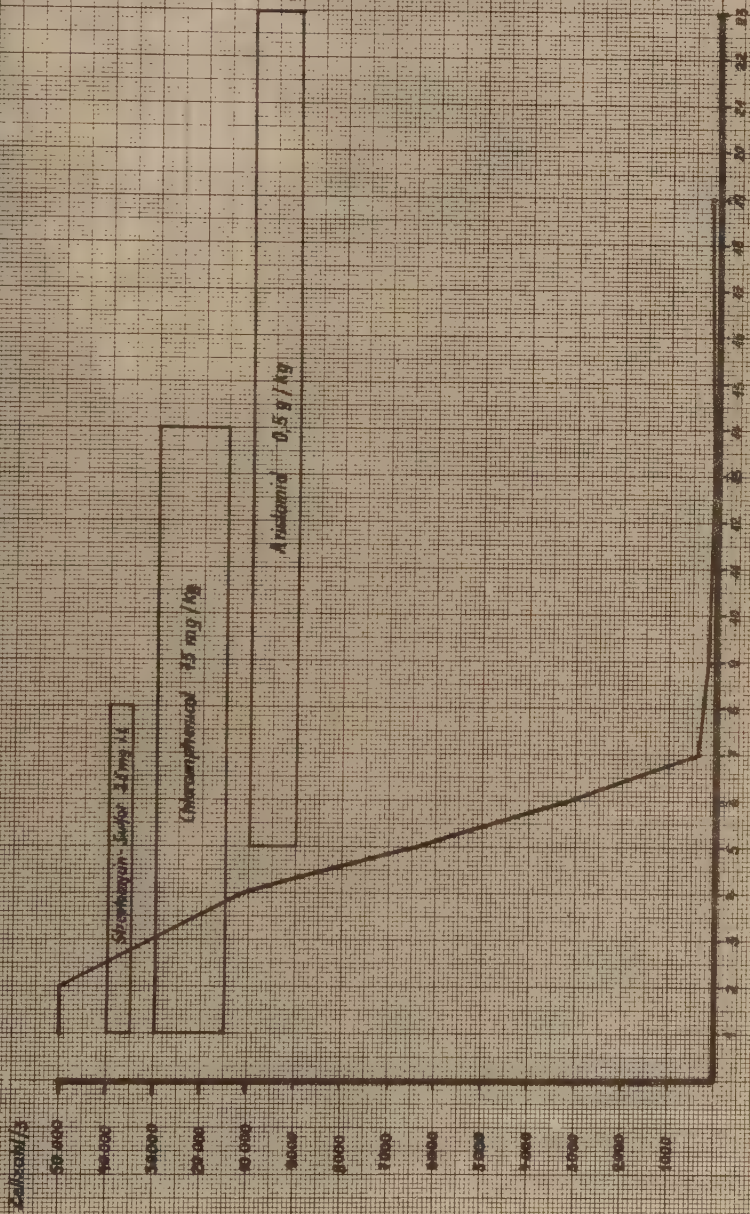
Name, Alter	Krist.-Pc. (IE/kg/Tag)	Chloramph. (mg/kg/Tag)	Sulfonamide (g/kg/Tag)	Streptomycin (mg/kg/Tag)	bei Ent- lassung
1. Dieter E. 1 J. 7 Mon. KG 1259/57 (Abb.8)	Ø	1.-13.Tag: 75 mg	5.-22.Tag: 0,5 g	1.-7.Tag: 25 mg i.l.	o.B.
2. Barto-G.D. 8 1/2 Mon. KG 2569/55	800 000 IE	100 mg	0,25 g	15 mg i.l. 100 mg i.m.	gestor- ben nach 19 h
3. Volker P. 7 Mon. KG 2516/61	1.-3.Tag: 1 Mill.E	4.-7.Tag: 50 mg 8.-9.Tag: 100 mg 10.-17.Tag: 70 mg 25.-30.Tag: 70 mg	4.-7.Tag: 0,4 g	13.T.: 10 mg 28.T.: 10 mg 30.T.: 10 mg 34.T.: 10 mg jeweils i.l.	o.B.
4. Peter A. 3 J. 1 Mon. KG 2477/60	1.-3.Tag: 700 000 E	1.-5.Tag: 50 mg 6.-17.Tag: 90 mg	1.-4.Tag: 0,2 g 5.-15.Tag: 0,1 g	3.-6.Tag: 75 mg	Parese d. Strecker d.li.Hand, Neigung zu ton.-klon. Krämpfen

Name, Alter	Krist.-Pc. (IE/kg/Tag)	Chloramph. (mg/kg/Tag)	Sulfonamide (g/kg/Tag)	Streptomycin (mg/kg/Tag)	bei Ent- lassung
5. Frank-D.N. 12 Mon. KG 490/63	1.-4.Tag: 1 Mill.E zusätzl. 15.-37.Tag 50 mg/kg Isoniacid	1.-3.Tag: 50 mg 4.-8.Tag: 100 mg 9.-20.Tag: 75 mg 21.-27.Tag: 50 mg	7.-14.Tag: 0,3 g	14.-17.Tag: 50 mg 18.-37.Tag: 30 mg	o.B.

g. Chloramphenicol, Sulfonamide, Streptomycin und Tetracyclin

Name, Alter	Chloramph. (mg/kg/T.)	Sulfonamide (g/kg/Tag)	Streptomyc. (mg/kg/Tag)	Tetracyclin (mg/kg/Tag)	bei Ent- lassung
1. Rainer B. 11 Mon. KG 380/58	1.-6.Tag: 80 mg 7.-10.Tag: 50 mg	1.-8.Tag: 0,2 g	3.-6.Tag: 10 mg i.l.	7.-18.Tag: 50 mg	Hydro- cephalus i., stat. retardier
2. Monika G. 1 1/2 J. KG 1760/51	11.-17.Tag: 25 mg 26.-36.Tag: 50 mg	1.-9.Tag: 0,6 g	34.-43.Tag: 20 mg i.l. 37.-43.Tag: 40 mg i.l.	2.-6.Tag: 60 mg	schwerer Hydroce- phalus in
3. Hubert S. 4 1/2 J. KG 1697/56	1.-11.Tag: 100 mg 12.-14.Tag: 50 mg	1.-8.Tag: 0,5 g 9.-18.Tag: 0,2 g 19.-22.Tag: 0,15 g	1.-6.Tag: 40 mg i.m. 1.-21.Tag: 50 mg i.m.	15.-19.Tag: 100 mg 20.-22.Tag: 50 mg	o.B.

Abb. 8: Dieter E., KG 1253/57, Alter: 1 1/2 Jahre



h. Penicillin, Sulfonamide, Streptomycin und Tetracyclin

KG 1178/52, Hans E. , Alter 1 1/2 Jahre

1.-3.Tag:	5 000 IE/Tag	Penicillin i.l.
1.-3.Tag:	50 000 IE/kg/Tag	Penicillin i.m.
1.-3.Tag:	0,3 g/kg/Tag	Sulfonamide
4.-6.Tag:	0,5 g/kg/Tag	Sulfonamide
14.-26.Tag:	0,5 g/kg/Tag	Sulfonamide
4.-7.Tag:	20 mg/Tag	Streptomycin i.l.
4.-6.Tag:	110 mg/kg/Tag	Streptomycin i.m.
7.-14.Tag:	140 mg/kg/Tag	Tetracyclin

Bei Entlassung: o.B.

i. Penicillin, Chloramphenicol, Sulfonamide und Tetracyclin

Name, Alter	Penicillin IE/kg/Tag	Chloramph. mg/kg/Tag	Sulfonamide g/kg/Tag	Tetracyclin mg/kg/Tag	bei Ent- lassung
1. Monika A. 8 Mon. KG 2116/54	1.Tag: 125 000 E	1.-3.Tag: 50 mg 4.-6.Tag: 100 mg 7.-11.Tag: 50 mg	1.-6.Tag: 0,5 g 15.-19.Tag: 0,4 g 31.-38.Tag: 0,4 g	9.-11.Tag: 50 mg 12.-15.Tag: 25 mg 19.-23.Tag: 100 mg 24.-30.Tag: 50 mg 39.-41.Tag: 50 mg	Hydroce- phalus internus
2. Franz-J.B. 7 Mon. KG 2133/53	1.Tag: 750 000 E	1.-7.Tag: 65 mg	1.-7.Tag: 0,25 g	8.-13.Tag: 125 mg	o.B.
3. Jutta M. 1 J. 3 Mon. KG 854/53	1.Tag: 600 000 E	2.-9.Tag: 100 mg 10.Tag: 50 mg 21.-25.Tag: 100 mg	1.-7.Tag: 0,3 g 29.-34.Tag: 0,3 g	2.-3.Tag: 50 mg 36.-42.Tag: 100 mg	o.B.

j. Chloramphenicol, Sulfonamide und Tetracyclin

Name, Alter	Chloramphenicol (mg/kg/Tag)	Sulfonamide (g/kg/Tag)	Tetracyclin mg/kg/Tag)	bei Ent- lassung
1. Vera G. 3 Mon. KG 743/54	1.-6. Tag: 100 mg 7.-10. Tag: 50 mg 11.-17. Tag: 40 mg	1.-6. Tag: 0,75 g 18.-23. Tag: 0,6 g	18.-23. Tag: 75 mg	Hydroce- phalus in- ternus, starke Übererreg- barkeit
2. Gerhard M. 7 Mon. KG 258/55	16.-17. Tag: 35 mg 66.-73. Tag: 50 mg	2.-13. Tag: 0,35 g 29.-31. Tag: 0,35 g	1.-2. Tag: 20 mg 2.-15. Tag: 90 mg	geistig star retardiert, symmetr. Hydroce- phalus int. Neigung zu Krampfanf
3. Norbert R. 8 1/2 Mon. KG 728/61	1.-17. Tag: 60 mg 26.-36. Tag: 60 mg	3.-12. Tag: 0,3 g	1. Tag: 10 mg 2. Tag: 20 mg	o.B.

k. Chloramphenicol und Tetracyclin

KG 2354/61, Edeltraud W., Alter: 8 Monate

1.-2. Tag:	100 mg/kg/Tag	Chloramphenicol
3-16. Tag:	60 mg/kg/Tag	Chloramphenicol
27.-36. Tag:	80 mg/kg/Tag	Tetracyclin

Bei Entlassung: o.B.

1. Penicillin, Chloramphenicol und Tetracyclin

KG 2332/59, Gerhard P., Alter 2 Jahre 3 Monate

1.-3.Tag:	600 000 IE/kg/Tag	Penicillin
3.-13.Tag:	80 mg/kg/Tag	Chloramphenicol
14.-15.Tag:	40 mg/kg/Tag	Chloramphenicol
1.-3.Tag:	80 mg/kg/Tag	Tetracyclin

Bei Entlassung: o.B.

m. Penicillin und Tetracyclin

Name, Alter	Penicillin IE/kg/Tag	Tetracyclin mg/kg/Tag	Entlassungs- befund
1. Helga L. 2 J. 3 Mon. KG 2306/62	40 000 E	10 mg	gestorben nach 4 h 45 min.
2. Uwe O. 2 J. 1 Mon. KG 1850/58	1,1 Mill.E	10 mg	gestorben nach 45 h

IV. SUBDURALE ERGÜSSE

Von Schwartz (68) wurde schon 1916 darauf hingewiesen, daß die Meningitis purulenta eine der Ursachen für die Bildung von subduralen Hämatomen sein kann.

1. Pathologie

Im Verlauf von eitrigen Hirnhautentzündungen können sich im Subduralraum eiweißreiche, xanthochrome Flüssigkeiten ansammeln, die entweder aus der Arachnoidea oder aus thrombosierten Venen stammen. Da das Exsudat einen Fremdkörperreiz ausübt, wird es eingekapselt. Durch Osmose wird aus der Umgebung Flüssigkeit angesogen. Die wechselnden Druckverhältnisse wiederum führen zu Kapillarrupturen, so daß das subdurale Hygrom ähnlich einem subduralen Hämatom wächst (Mielke (53), Clark (10)).

2. Ursache der subduralen Ergüsse

Alexander (1) sieht in den subduralen Ergüssen einen Teil des Heilungsvorganges im Sinne eines Reizergusses; dieser wird durch Hirnzellenbeschädigung ausgelöst, indem Mikroorganismen oder deren Toxine durch Endothelschädigung eine Arteriitis mit nachfolgender Thrombose und Cerebritis verursachen. Nach ihrer Meinung spricht für diese Hypothese, daß die subduralen Ergüsse vor der Antibiotica-Ära einen seltenen Obduktionsbefund darstellten. Intelligenzstörungen nach subduralen Ergüssen führt sie weniger auf die Kompressionswirkungen derselben zurück als auf die vorhergehende Schädigung der Hirnzellen, da diese Defekte auch bei Kindern ohne Ergußbildungen beobachtet werden können.

Dagegen vermutet E.S. Smith (72), daß ein Teil der subduralen Ergüsse iatrogen bedingt ist, da die zarte Arachnoidea leicht mit einer Nadelspitze verletzt werden kann und erst dann ein Flüssigkeitsaustritt in den Subduralraum erfolgt, der dann bei der nächsten Punktion entdeckt wird.

MacKay und Mitarbeiter (51) sahen wiederholt, daß nach zuerst nur auf einer Seite durchgeführten, mehrmaligen Punktionen das Hygrom später bilateral auftrat. Nach ihrer Erfahrung kann ein subduraler Erguß ausgelöst werden durch:

1. Flüssigkeitsaustritt aus den geschädigten oder zerstörten Kapillaren der Arachnoidea oder Dura mater.
2. Osmose in das flüssig-eitrig-exsudat im Subduralraum.

3. Blutungen in den Subduralraum.
4. ein schon bestehendes subdurales Hämatom.
5. Verletzungen durch diagnostische und therapeutische Eingriffe.
6. Einflüsse verschiedener Therapieformen, einschließlich der intrathekalen Applikation von Antibiotica.

Die Autoren haben in drei Jahren (1948 - 1951) bei 60% (!) aller Kinder unter einem Jahr, die sie wegen einer Influenza-, Pneumokokken- oder Meningokokken-Meningitis behandelten, subdurale Ergüsse festgestellt. Sie erhoben bei 50 Patienten diesen Befund, 24 von ihnen hatten eine IM. Das bei der ersten Punktion von ihnen gewonnene Exsudat unterschied sich in seinem Aussehen von Fall zu Fall. Es zeigte aller Übergänge zwischen kristallklar und stark blutig. Sie konnten zwischen 1,5 und 20,0 ml absaugen. Bei 42 von diesen 50 Kindern wurde eine Trepanation durchgeführt, der sich, falls notwendig, eine Craniotomie anschloß. Sie verloren vier Kinder durch einen Exitus letalis.

Bei 20 von 43 Kindern fanden M. S. Smith und Mitarbeiter (73) nach der Punktion einen subduralen Erguß. Neun hatten eine IM, acht eine Pneumokokkenmeningitis. Sie saugten zwischen 1,0 und 60 ml Exsudat ab. In einem Fall konnten sie 60 ml Flüssigkeit ohne sichtbare Reaktion von seiten des Kindes ablassen. Da sich bei zwei der Patienten der Erguß nicht konservativ beseitigen ließ, wurden sie operiert; bei einem Kind war die Arachnoidea dick verschwart und bei dem anderen umschlossen dünne Membranen das Exsudat. Die Autoren glauben nicht, daß die Punktion den Erguß erst ausgelöst hat, da sie schon immer bei der ersten Punktion etwas Flüssigkeit gewinnen konnten.

Bei 18 Kindern mit einer IM hat E. S. Smith (72) wegen Verdacht auf einen subduralen Erguß eine Fontanellenpunktion durchgeführt. Bei neun Kindern fand er Exsudat. Bei zwei Kindern wurde eine Membranbildung vermutet, was sich aber nur in einem Fall bestätigen ließ. Durch wiederholte Punktionen konnten die einseitig oder bilateral gelegenen Ergüsse bei den anderen Kindern ausgetrocknet werden. Der Verfasser betont jedoch ausdrücklich, daß in einigen dieser Fälle die erste Punktion negativ verlief und erst bei den nächsten Punktionen wenig Flüssigkeit abgesogen werden konnte. Daher vermutet er, wie oben schon beschrieben wurde, daß ein Teil der von anderen Autoren beobachteten subduralen Ergüsse erst durch die Punktion hervorgerufen wurden.

3. Häufigkeit der subduralen Ergüsse

Alexander (1) hat aus einer Gruppe von 17 Kindern mit IM, die sie mit Chloramphenicol und Sulfonamiden behandelte, die fünf Kinder, die noch eine offene Fontanelle hatten, routinemäßig punktiert und fand bei jedem einen subduralen Erguß.

Von Haggerty und Ziai (24) wurden 31 Kinder mit IM nur mit Chloramphenicol behandelt; ein subduraler Erguß trat einmal auf. 26 andere Patienten erhielten Chloramphenicol, Streptomycin und Sulfonamide; in dieser Gruppe waren es vier Kinder, bei denen eine subdurale Ergußbildung eine Fontanellenpunktion erforderlich machte.

Nach einer Kombinationsbehandlung mit Sulfonamiden, Streptomycin und Oxytetracyclin beobachteten Koch und Carson (34) bei neun von 128 Kindern mit IM subdurale Ergüsse.

Koch und Mitarbeiter (36) stellten diese Komplikation bei 32 von 235 Patienten fest, bei denen die Therapie der IM mit Streptomycin, Chloramphenicol und Sulfonamiden durchgeführt worden war.

Parker und Mitarbeiter (60) behandelten 35 Patienten ausschließlich mit Chloramphenicol, dabei beobachteten sie in drei Fällen einen subduralen Erguß.

Mit Chloramphenicol und Sulfonamiden behandelten Platou und Mitarbeiter (61) die IM von 113 Kindern. Bei 24 von ihnen trat ein subduraler Erguß auf. Dabei zeigt die Altersverteilung eine besondere Bevorzugung des jungen Säuglings. Ein Erguß fand sich bei

- 15 von 36 Patienten im Alter von unter 6 Monaten
- 7 von 31 Patienten im Alter von 6-12 Monaten
- 2 von 46 Patienten im Alter von über 12 Monaten

Shaw und Bruyn (70) sahen nach einer Streptomycin- und Sulfonamid-Therapie bei 132 Kindern mit IM nur drei subdurale Ergüsse.

4. Indikation zur Fontanellenpunktion

Die routinemäßig durchgeführte Fontanellenpunktion wird von Etteldorf (14) abgelehnt. Eine Indikation für diesen Eingriff sieht er in:

1. länger als drei bis 5 Tage dauerndem Fieber,
2. erneutem Temperaturanstieg nach mehreren fieberfreien Tagen,

3. den Zeichen des zunehmenden intrakraniellen Drucks wie Fontanellen-
vorwölbung, wachsender Kopfumfang, Erbrechen und Krämpfen,
4. umschriebenen neurologischen Zeichen und
5. in allen den Fällen, in denen sich die Patienten nicht in befriedigen-
dem Maße erholen.

Wenn bei älteren Kindern mit geschlossener Fontanelle diese beschriebenen Zeichen auftreten, sollte, nach Meinung des Verfassers, auf eine Trepanation nicht verzichtet werden.

5. Behandlung der subduralen Ergüsse

Ein subduraler Erguß soll für 7 - 10 Tage punktiert werden. Wenn bis dahin die täglich abgesogene Exsudatmenge nicht geringer wird, hat sich wahrscheinlich eine Membran gebildet.

Das subdurale Hygrom muß chirurgisch entfernt werden, da es das Hirn in seinem Wachstum behindert und irreparable Schäden verursacht (A l e x a n -
d e r (1), Etteldorf (14), McKay und Mitarbeiter (51)).

6. Das Auftreten von subduralen Ergüssen in Mainz

Bei drei von den 36 Kindern, die wegen einer IM im Beobachtungszeitraum in der Mainzer Kinderklinik stationär behandelt wurden, trat ein subduraler Erguß auf. Bei ihnen konnte auf konservativem Wege eine Ausheilung erreicht werden. Über den Krankheitsverlauf bei diesen Kindern soll jetzt eine Übersicht gegeben werden.

Fall 1:

KG 380/58, Rainer B. (Abb.9)

Der elf Monate alte Junge kam mit ausgeprägten meningitischen Zeichen zur Aufnahme. Die sofort durchgeführte Lumbalpunktion ergab einen gelblich-trüben Liquor. Bakterioskopisch wurde *Haemophilus influenzae* diagnostiziert, was sich durch das kulturelle Ergebnis bestätigen ließ.

Therapie:

Chloramphenicol:	1.- 6.Tag:	80 mg/kg/Tag
	7.-10.Tag:	50 mg/kg/Tag
Sulfonamide:	1. -8.Tag:	0,2 g/kg/Tag
Streptomycin:	3.- 6.Tag:	10 mg i.l./Tag
Tetracyclin:	7.-18.Tag:	50 mg/kg/Tag
	19.-28.Tag:	20 mg/kg/Tag

Liquorbefund:

	Zellen	Eiweiß
1.Tag:	20 200/3	340 mg%
2.Tag:	20 800/3	335 mg%
3.Tag:	2 320/3	500 mg%
4.Tag:	2 100/3	290 mg%
5.Tag:	1 056/3	330 mg%
6.Tag:	1 680/3	175 mg%
9.Tag:	660/3	200 mg%
13.Tag:	86/3	92 mg%
18.Tag:	54/3	62,5 mg%

Bei dem Jungen war bis zum 14. Krankheitstag der gesamte Heilungsverlauf unbefriedigend. Die Sanierung des Liquors stellte sich nur zögernd ein; das Bewußtsein war getrübt; die dauernde Krampfbereitschaft ließ sich nur schwer beeinflussen; das Kind hatte immer Fieber.

Am 14. Tag wurde dann eine Fontanellenpunktion links vorgenommen. Es konnten 15 ml unter Druck stehendes Exsudat abgelassen werden.

links: 15 ml	Farbe:	xanthochrom
	Pandy:	++++
	Zellen:	128/3 Leukozyten 1712/3 frische Erythrozyten
	Eiweiß:	2740 mg%
	Zucker	81 mg%

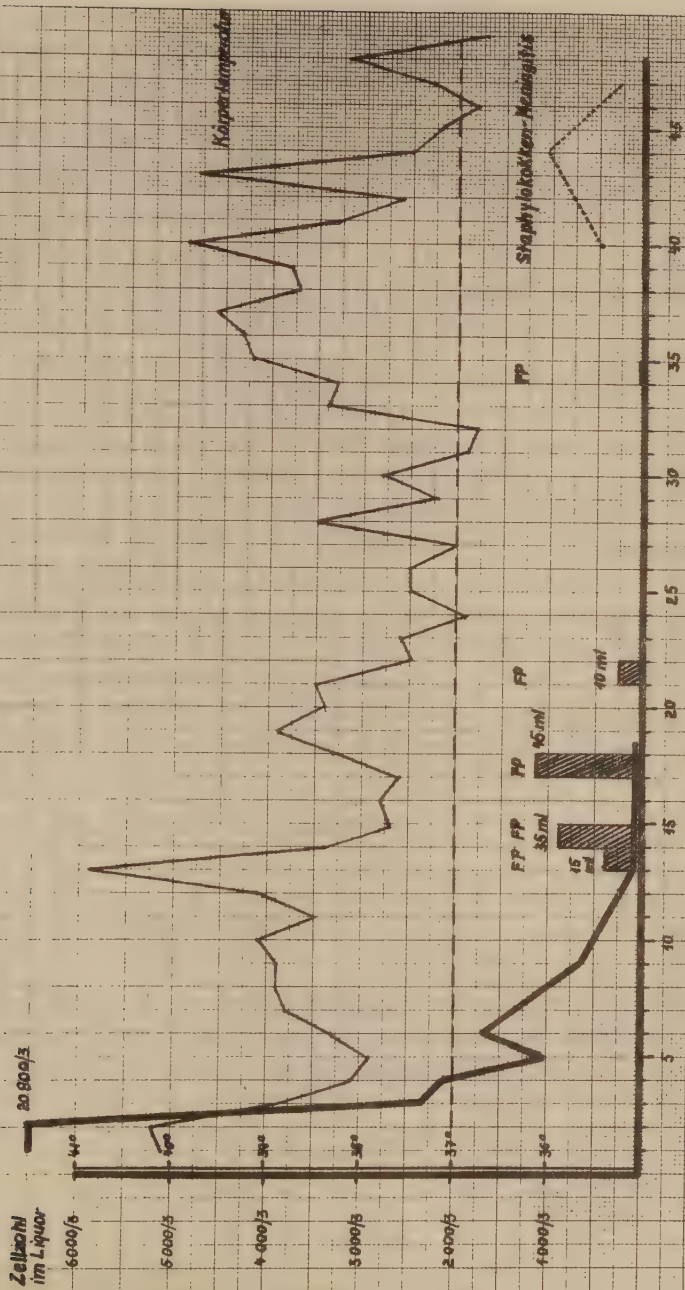
Am 15. Tag Fontanellenpunktion rechts. Es wurden 35 ml Flüssigkeit gewonnen.

rechts: 35 ml	Farbe:	xanthochrom
	Pandy:	+++
	Zellen:	56/3 Leukozyten 2 080/3 frische Erythrozyten
	Eiweiß:	3 040 mg%
	Zucker:	80 mg%

Nach diesen Punktionen besserte sich der Allgemeinzustand des Kindes, er wurde fieberfrei, spielte und lachte.

Am 18. Tag jedoch trat wieder eine Verschlechterung ein. Die Temperatur stieg erneut an, und der Junge erbrach dauernd. Die Lumbalpunktion ergab 54/3 Zellen und 63 mg% Eiweiß. Gleichzeitig wurde eine Fontanellenpunktion durchgeführt:

Abb. 9: Rainer B., KG 380/58, Alter: 41 Monate



rechts: 45 ml	Farbe:	xanthochrom
	Pandy:	+++
	Zellen:	800/3 Leukozyten 6 400/3 frische Erythrozyten
	Eiweiß:	2 380 mg%
	Zucker:	76 mg%

links: Es konnte nur wenig klare Flüssigkeit abgesogen werden.

Der Zustand des Kindes besserte sich etwas, auch das Erbrechen ging zurück.
Am 21.Tag wurde nochmals punktiert.

links: Das Ergebnis war negativ.

rechts: Es konnten 10 ml abgelassen werden, die Flüssigkeit enthielt massenhaft frische Erythrozyten, Pandy: ++++

Jetzt erholte sich das Kind zusehends. Eine Kontrollpunktion am 35.Tag zeigte, daß der subdurale Erguß ausgeheilt war.

Am 40.Tag verschlechterte sich das Befinden des Jungen erneut. Die Lumbalpunktion ergab 490/3 Zellen. Aus dem Liquor konnte Staphylococcus aureus kulturell zum Wachsen gebracht werden. Mit Oleandomycin und Tetracyclin (beides in der Dosis 60 mg/kg/Tag) wurde innerhalb von sieben Tagen eine Sanierung des Liquors erreicht.

Das Kind blieb noch vier Wochen in stationärer Beobachtung. Bei der Entlassung war es geistig altersgemäß entwickelt, körperlich jedoch etwas zurückgeblieben. Die PSR waren gesteigert, die reflexogene Zone bis zum mittleren Drittel der Tibia verbreitert. Außerdem bestand ein mäßiger Hydrocephalus internus. Andere pathologische Befunde ließen sich nicht erheben.

Katamnese:

Nach fünf Jahren Sehschwäche links, sonst gesund.

Fall 2:

KG 743/54, Vera G., Alter: 3 Monate

Anamnese:

Als Frühgeburt war das Mädchen sechs Wochen in einem auswärtigen Krankenhaus gewesen. Seit drei Tagen war es weinerlich und verweigerte die Nahrung. Seit einem Tag Krämpfe, Berührungsempfindlichkeit und Fieber über 39°C.

Aufnahmebefund:

Bei dem drei Monate alten Säugling konnten keine meningitischen Symptome festgestellt werden. Es war weinerlich und berührungsempfindlich. Die Reflexe waren seitengleich und sehr lebhaft. Die große Fontanelle lag etwas unter dem Niveau.

Lumbalpunktion:

Die Liquor war milchig trüb. Im Direktpräparat fanden sich gramnegative Stäbchen von starker Polymorphie. Die angesetzte Kultur blieb steril.

	Zellen	Eiweiß
1.Tag:	9 320/3	310 mg%
2.Tag:	6 170/3	320 mg%
5.Tag:	116/3	148 mg%
10.Tag:	220/3	119 mg%
17.Tag:	172/3	98 mg%
24.Tag:	68/3	78 mg%
33.Tag:	52/3	26 mg%
51.Tag:	22/3	48 mg%

Therapie:

Chloramphenicol:	1.- 6.Tag:	100 mg/kg/Tag
	7.-10.Tag:	50 mg/kg/Tag
	11.-17.Tag:	40 mg/kg/Tag
Sulfonamide:	1.- 6.Tag:	0,75 g/kg/Tag
	18.-23.Tag:	0,6 g/kg/Tag
Oxytetracyclin:	18.-23.Tag:	75 mg/kg/Tag

Wie aus den Liquorwerten zu ersehen ist, ging die Meningitis in den ersten Tagen ziemlich schnell zurück, die endgültige Ausheilung jedoch verzögerte sich. Auch blieb das Kind in seinem psychischen und neurologischen Verhalten auffällig: Wutausbrüche, Unruhe, Schreckhaftigkeit, langanhaltendes gellendes Schreien; gesteigerte Reflexe und Muskelhypertonus. Aus diesem Grunde wurde am 24.Tag eine Encephalographie durchgeführt, die einen Füllungsdefekt im Bereich der rechten Hemisphäre in Fontanellennähe erkennen ließ. Es handelte sich dabei um einen etwa fünfmarkstückgroßen, umschriebenen Bezirk. Außerdem bestand bei dem Mädchen ein geringgradiger Hydrocephalus internus.

Bei der am 27.Tag durchgeführten Fontanellenpunktion entleerten sich in rascher Tropffolge 5 ml Exsudat.

Farbe:	xanthochrom
Pandy:	++++
Zellen:	1 024/3 Leukozyten 21 120/3 Erythrozyten
Eiweiß:	1 280 mg%
Zucker:	71 mg%

Nach diesem Eingriff trat eine allgemeine Besserung ein, das psychische und neurologische Verhalten änderte sich jedoch nicht.

Bei der am 41.Tag durchgeführten Kontrollpunktion entleerten sich nur wenige Tropfen eines fast klaren Liquors. Mikroskopisch wurden einzelne stechapfelförmige und frische Erythrozyten gesehen.

Die Entlassung erfolgte am 53.Tag. Das Mädchen war insgesamt noch alteriert, hatte "Schreikrämpfe", starke Unruhe und gesteigerte Reflexe.

Bei der Wiederaufnahme nach vier Wochen konnte wegen der allgemeinen Besserung auf eine erneute Encephalographie verzichtet werden.

Bei einer kinderärztlichen Untersuchung nach fünf Jahren war das Kind altersgemäß statisch und geistig entwickelt. Es konnten keinerlei Restschäden festgestellt werden.

Nach zehn Jahren wurde das Mädchen nochmals untersucht. Es bestand völlige Gesundheit; in der Schule zeigte sie mittelmäßige Leistungen.

Fall 3:

KG 728/61, Norbert R., Alter: 8 1/2 Monate

Anamnese:

In der Nacht vor der Aufnahme schrie der Junge plötzlich auf und ließ sich nicht mehr beruhigen. Körpertemperatur über 39°C.

Aufnahmebefund:

Das Kind war leicht somnolent, die große Fontanelle erheblich gespannt und pulsierte.

Lumbalpunktion:

Der Liquor war trüb. Im Direktpräparat fanden sich gramnegative Stäbchen, die teilweise in Ketten gelagert waren. Der Verdacht auf eine IM konnte kulturell bestätigt werden.

	Zellen:	Eiweiß
1.Tag:	7 120/3	144 mg%
2.Tag:	7 600/3	84 mg%
3.Tag:	3 800/3	124 mg%
5.Tag:	40/3	104 mg%
7.Tag:	36/3	74 mg%
11.Tag:	16/3	57 mg%
17.Tag:	9/3	31 mg%

Therapie:

Tetracyclin:	1.Tag:	10 mg/kg/Tag
	2.Tag:	20 mg/kg/Tag
Chloramphenicol:	1.-17.Tag:	60 mg/kg/Tag
	26.-36.Tag:	60 mg/kg/Tag
Sulfonamide:	3.-12.Tag:	0,3 g/kg/Tag

Die Meningitis heilte, wie aus den Liquorbefunden zu ersehen ist, nach anfänglichem weiteren Zellanstieg ziemlich rasch ab. Obwohl am 17.Tag die Lumbalpunktion normale Werte ergab, fiel auf, daß die große Fontanelle immer noch gespannt war. Am 19.Tag stieg die Körpertemperatur wieder auf 38,2° an. Eine Röntgenaufnahme des Schädels zeigte etwas erweiterte Nähte. Im Verlauf des Tages wurde das Kind zunehmend somnolenter.

Bei der am 20.Tag durchgeführten Fontanellenpunktion entleerten sich rechts 20 ml Exsudat.

rechts:	Farbe:	xanthochrom
	Pandy:	+++
	Zellen:	732/3 Leukozyten
		1 968/3 Erythrozyten
	Eiweiß:	2 390 mg%

Am 21.Tag wurden bei einer linksseitigen Fontanellenpunktion 15 ml Flüssigkeit abgelassen.

links:	Farbe:	xanthochrom
	Pandy:	+++
	Zellen:	512/3 Leukozyten
		7 168 Erythrozyten
	Eiweiß:	2 590 mg%

Am 25.Tag wurden bei einer erneuten Fontanellenpunktion links 25 ml Exsudat abgelassen:

links: 25 ml	Farbe:	xanthochrom
	Pandy:	+++
	Zellen:	512/3 Leukozyten
		8 762/3 Erythrozyten
	Eiweiß:	1 250 mg%

Am 28.Tag wurden bei einer rechtsseitigen Fontanellenpunktion wiederum 18 ml Exsudat abgelassen.

rechts: 18 ml	Farbe:	xynthochrom
	Pandy:	+++
	Zellen:	5 072/3 Erythrozyten
	Eiweiß:	3 420 mg%

Die wiederholten Punktionen wurden gut vertragen, der Allgemeinzustand besserte sich anschließend schnell. Eine Kontrollpunktion am 46.Tag zeigte, daß kein subduraler Erguß mehr vorhanden war.

Der Junge konnte gesund entlassen werden. Bei einer katamnestischen Erhebung zwei Jahre nach der Erkrankung war das Kind gesund, geistig und körperlich altersgemäß entwickelt.

Fall 4:

Unabhängig von der hier beschriebenen Beobachtungsreihe soll noch kurz auf einen Fall eingegangen werden, bei dem die subduralen Ergüsse nicht konservativ zur Ausheilung gebracht werden konnten.

Paulos V. (KG 938/64) kam im Alter von 14 Monaten mit einer IM tonisch-klonisch krampfend zur Aufnahme. Unter der Behandlung mit hohen Dosen Chloramphenicol fiel die Liquorzellzahl von anfänglich 10 900/3 bis auf 19/3 am achten Krankheitstag ab. Nachdem das hohe Fieber der ersten Tage abgeklungen war, kehrte die Temperatur nicht zum Normalwert zurück, sondern es bestand immer eine leichte Temperaturerhöhung zwischen 37 und 38°. Am siebten Krankheitstag fiel auf, daß der PSR rechts nicht mehr auslösbar und der Tonus des rechten Beines gegenüber dem linken geringer war. Ab dem 11.Krankheitstag konnte eine deutliche Bewegungsarmut der Extremitäten rechts gegenüber links festgestellt werden. Außerdem war das Kind noch berührungsempfindlich. Bei der Fontanellenpunktion am 19.Tag wurde sowohl rechts als auch links ein subduraler Erguß festgestellt. Trotz wiederholter Punktionen konnte keine Ausheilung erreicht werden. Am 35.Tag wurde daher eine Operation durchgeführt.

Dabei fand sich folgender Befund (Epikrise des Operationsberichtes):

links: entzündliches Exsudat in der Kapsel, eitrige Auflagerungen auf der weißlich-anämischen Oberfläche der atrophischen linken Hemisphäre.

Rechts: bereits organisiertes, gekapseltes Hämatom über der rechten Hemisphäre. Die rechte Hemisphäre sieht gegenüber der linken sehr viel weniger geschädigt aus, keine Eiterauflagerungen, keine deutliche Atrophie.

Zur Zeit befindet sich das Kind noch in stationärer Behandlung. Der Defektzustand hat sich stabilisiert, es wirkt hochgradig cerebral geschädigt. Die Hemiparese rechts besteht unverändert.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die subduralen Ergüsse eine Komplikation der IM sein können. Routinemäßig durchgeführte Fontanellenpunktionen sind abzulehnen, da durch diesen Eingriff die Bildung eines subduralen Ergusses provoziert werden kann.

Bei einer konsequent durchgeführten Therapie, das heißt maximale Dosen einige Zeit über die Liquorsanierung hinaus, dürfte diese Komplikation selten auftreten (Friederiszick (17)).

V. TODESFÄLLE

Die IM ist auch heute noch eine außerordentlich gefährliche Krankheit. Ob ein Patient überlebt oder stirbt, ist von vielen Faktoren abhängig.

1. Frühzeitige Erkennung der Erkrankung und sofortige Übernahme in stationäre Behandlung.
2. Sichere bakterioskopische Diagnose.
3. Sofortiger Therapiebeginn mit maximalen Dosen von Antibiotica, deren erreichbare Liquorkonzentrationen bakterizid oder bakteriostatisch wirksam sein muß.
4. Ausreichende Widerstandskraft des Organismus, um die Zeit bis zum Eintritt der Wirkung der Antibiotica überbrücken zu können.
5. Alter.

Die folgende Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die Sterblichkeit bei IM, zusammengestellt nach Literaturangaben:

Tabelle 11:

Autor	Zeitraum	Anzahl	davon gestorben
Bergstrand u. Mitarb. (7)	1947-1954	37	-
Forbes (16)	1955-1961	73	2
Haggerty und Ziai (24)	1956-1959	57	6
Heim (27)	1955-1958	3	--
Hüther und Kienitz (30)	1948-1959	12	3
Kauthio und Rantasalo(32)	1951-1955	74	16
Kienitz (33)	1960-1961	8	-
Külz (44)	1955-1959	15	1
Ouyang und Ting (59)	1952-1956	120	36
Parker und Mitarb. (60)	1951-1954	35	3
Platou und Mitarb. (61)	1951-1955	123	10
Rossi (65)	1947-1952	48	11
Shaw und Bruyn (70)	1949-1959	132	8
E.S.Smith (72)	1949-1953	73	2
von Wolff (77)	1950-1954	25	3
in Mainz	1951-1963 (Februar)	36	5

An und für sich könnte man mit dem χ^2 -Verfahren die unterschiedliche Sterblichkeit bei den einzelnen Autoren überprüfen. Es ist jedoch zu erwarten, daß starke Unterschiede bestehen. Zwar stammen alle Angaben aus der Antibiotica-Ära, jedoch besteht bei den einzelnen Autoren keine einheitliche Auffassung hinsichtlich der Art und Dosierung der Antibiotica. Daher wurde von einem χ^2 -Test abgesehen.

Es folgt die Beschreibung der 5 Fälle, die in Mainz an einer IM gestorben sind.

Fall 1:

KG 2569/55, Barto-Georg D., Alter 8 1/2 Monate

Anamnese:

24 Stunden vor der Aufnahme Unruhe, stöhnende Atmung, Temperatur 38,5°. Das Kind schrie "anders" als sonst. Später Erbrechen und eigenartige Zuckungen.

Aufnahmebefund:

Achteinhalb Monate alter Säugling in schwerstkrankem Zustand. Nackensteifigkeit, Brudzinski und Kernig positiv. Fontanelle gespannt. Starke Hyperästhesie. Schreckhaftigkeit. Unnatürliches, schrilles Schreien. Tiefliegende Augen, ins Leere gerichteter Blick. Beschleunigte und stöhnende Atmung, Nasenflügelatmung. Rasender, schwach gefüllter Puls. Im Bereich des Gesäßes und der unteren Extremitäten ausgedehnte, in Girlandenform angelegte, rötliche Hautbezirke, die gut wegdrückbar sind. Der Junge ist cyanotisch und hat 39° Fieber. Feinblasige Rasselgeräusche über allen Lungenpartien.

Lumbalpunktion:

Farbe:	eitrig trüb
Pandy:	++
Zellen:	3 564/3

Bakterioskopisch wurden massenhaft gramnegative Stäbchen gesehen. In der Kultur Haemophilus influenzae.

Therapie:

Chloramphenicol:	100 mg/kg/Tag
Penicillin:	800 000 IE/kg/Tag
Streptomycin:	100 mg/kg/Tag
Streptomycin i.l.:	15 mg
Sulfonamide:	0,25 g/kg/Tag

Zusätzlich erhielt der Junge noch Herz- und Kreislaufmittel, antipyretische Substanzen, zentraldämpfende Medikamente, Cortison, Infusionen mit Traubenzucker und Ringer-Lösung, Vitamine und Sauerstoffbeatmung. 19 Stunden nach der Aufnahme verstarb das Kind.

Obduktionsbefund:

Meningitis purulenta, vorwiegend über der Konvexität des Frontal- und Parietallappens. Katarrhalisch-broncho-pneumonische Herde in allen Lungenabschnitten. Massive fleckförmige, feintropfige Verfettung des Herzmuskels.

Massive fein- bis mitteltropfige Verfettung der Leber. Feintropfige, vorwiegend basale Verfettung der Tubulusepithelien der Nieren.

Epikrise:

Der achteinhalb Monate alte Säugling kam mit einer schweren IM und Bronchopneumonie zur Aufnahme. Trotz sofortiger, massiver antibiotischer Therapie verstarb das Kind 19 Stunden nach Behandlungsbeginn.

Fall 2:

KG 226/58, Günther H., Alter: 7 Monate

Anamnese:

Das Kind war schon zweimal zur Korrektur seines Wolfrachens in der hiesigen Kinderklinik. Zwei Tage vor der Aufnahme Husten und Schnupfen. Der Junge war quengelig. Am folgenden Tag abends Fieber und Erbrechen. Nachts Schlaflosigkeit, starke Unruhe; das Kind legte sich gekrümmt auf die Seite, fuhr oft zusammen, jammerte und wurde später bewußtlos. Am Morgen der Aufnahme 39,5° Fieber, lag immer noch gekrümmt auf der Seite, zuckte oft mit dem ganzen Körper und wurde dabei im Gesicht weiß. Erbrechen nach dem Trinken.

Aufnahmebefund:

Schwerkranker, 7 Monate alter Säugling in starrer, opisthotoner Haltung, die kaum ausgleichbar erscheint, weitgehende Bewußtseinsstrübung. Das Kind reagiert nur auf stärkere taktile Reize mit automatisch-reflektorischen Bewegungen ausfahrender Art. Nackensteifigkeit +++, stark positiver Kernig, erhebliche Reflexsteigerung an den unteren Extremitäten. Große Fontanelle etwa 3 - 4 QuF, prall, bretthart. Pupillenreflexe träge, seitengleich.

Lumbalpunktion:

Druck:	normal
Farbe:	stark getrübt
Pandy:	++
Zellen:	45 800/3
Eiweiß:	270 mg%
Zucker	3 mg%

Bakterioskopisch wurden massenhaft gramnegative Diplokokken gefunden. Kulturell ließ sich *Haemophilus influenzae* nachweisen.

Nach der Punktion Besserung des Kreislaufs, Verschwinden der vorher deutlichen Akrocyanose.

Therapie:

In den 17 Stunden, die das Kind noch lebte, erhielt es insgesamt 0,75 g/kg Sulfonamide und 450 000 IE/kg Penicillin.

Eine zweite Lumbalpunktion ergab folgende Werte:

Pandy:	+++
Zellen:	200 000/3
Eiweiß:	360 mg%
Zucker:	25 mg%.

Die allgemeine Therapie wurde wie üblich gehandhabt.

Befund der Teilsektion:

Massive eitrige Meningitis, vorwiegend über der Konvexität beider Großhirnhemisphären. Otitis media beiderseits; Cheilognathopalatoschisis beiderseits; rechts älterer Zustand nach Operation.

Epikrise:

Bei dem sieben Monate alten Säugling lag eine IM und eine Otitis media beiderseits vor. Obwohl hohe Dosen Sulfonamide und Penicillin gegeben wurden, stieg die Zellzahl im Liquor von anfänglich 45 800/3 auf über 200 000/3. Der Exitus letalis trat nach 17 Stunden ein.

Fall 3:

KG 2306/62, Helga L., Alter: 2 3/12 Jahre

Anamnese:

Am Tag vor der Aufnahme war das Kind noch munter. Am Tag der Einweisung müde, wollte mittags nicht aufstehen, verweigerte die Nahrungsaufnahme und trank auch nichts. Gegen 19 h Erbrechen und Schüttelfrost. Das Kind blickte immer nach oben, es war berührungsempfindlich.

Aufnahmebefund:

Zwei Jahre und drei Monate altes, moribundes, tonisch-klonisch krampfendes Kind. Opisthotonus. Nackensteifigkeit. Atmung sehr frequent, peripherer Puls nicht tastbar. Die Extremitäten sind kalt, obgleich hohes Fieber, 40,2°, besteht. Die krampfartigen Zuckungen sind rechts stärker als links. Beide Pupil-

len reagieren nicht auf Licht, die linke ist weiter als die rechte.

Lumbalpunktion:

Der Druck ist stark erhöht, der Liquor spritzt im Bogen aus der Kanüle. Es werden 40 ml abgelassen, danach ist das Kind ruhig und krampft nicht mehr. Die Untersuchung des Liquors ergibt 10 700/3 Zellen. Im Direktpräparat finden sich schlanke Stäbchen, die als Influenzabazillen angesprochen werden, was durch das spätere kulturelle Ergebnis bestätigt wird.

Therapie:

Dauertropf mit 40 000 IE/kg Penicillin und 10 mg/kg Oxytetracyclin. Die allgemeine Therapie wurde wie üblich gehandhabt. Der Exitus letalis trat nach 4 Stunden und 45 Minuten unter Versagen des Atemzentrums ein.

Obduktionsbefund:

Erhebliche flächenhafte eitrige Meningitis an der Hirnbasis und -konvexität. Zeichen des Hirndrucks: geringe Abflachung der Gyri, Verstrichensein der Sulci, Druckkonus an den Kleinhirntonsillen. Schleimige, teils seröse Otitis media beiderseits, schleimige Mastoiditis sinistra. Erhebliche Blutfülle der inneren Organe. Hyperplasie des gesamten lymphatischen Systems. Geringe Hyperplasie des Thymus. Vereinzelte Blutungen in beiden Nebennieren. Schleimige Tracheitis. Ausgedehnte Dystelektasen der Lungen, Lungenödem, Desquamativkatarrh (histologisch). Sogenannte Hufeisenniere mit regelrechtem Abgang beider Ureteren. Mäßige Eiweißnephrose (histologisch). Bakteriologisch wurde im Ventrikelpunktat *Haemophilus influenzae* festgestellt.

Epikrise:

Das zwei Jahre und drei Monate alte Mädchen hatte eine IM sowie eine schleimige, teils seröse Otitis media beiderseits und eine schleimige Mastoiditis sinistra. Es wurde mit Oxytetracyclin und Penicillin behandelt. Der Tod trat nach 4 Stunden und 45 Minuten ein.

Fall 4:

KG 1850/58, Uwe O., Alter: 2 1/12 Jahre

Anamnese:

Das Kind war bis zum Morgen des Aufnahmetages völlig gesund. Im Laufe des Vormittags wurde es quengelig und verweigerte mittags die Nahrungsaufnahme. Nachmittags starkes Erbrechen und lautes Schreien. Es konnte nicht

mehr stehen. Körpertemperatur 38,7°, später 40,8°. Am Abend war es wachsbleich, streckte die Hände von sich und hielt den Mund verklemmt.

Aufnahmebefund:

Zwei Jahre alter Junge in schwerkrankem Zustand. Hochfiebernd, aber mit kühlen Extremitäten. Er ist in seiner Bewußtseinslage deutlich beeinträchtigt. Er reagiert auf Anruf und auf Schmerzreize, schläft jedoch immer gleich wieder ein. Ausgeprägter Meningismus, Kernig positiv, deutlicher Dermographismus. Pupillen klein, geringe Reaktion auf Licht. Sehnenreflexe am Arm normal auslösbar. Bei den Bauchdeckenreflexen fehlt die linke Seite ganz, von der rechten Hälfte die beiden oberen. PSR rechts nicht auslösbar, links nur eben angedeutet. ASR fehlen beiderseits. Babinsky negativ. Schon vor der Lumbalpunktion, und im Anschluß daran verstärkt, lassen sich eigenartige livide, größtenteils zusammenhängende, mit dem Glasspatel wegdrückbare Effloreszenzen nachweisen, die als toxisches Exanthem aufgefaßt werden müssen.

Lumbalpunktion:

Farbe:	eitrig
Pandy:	++
Zellen:	8 960/3
Eiweiß:	358 mg%
Zucker:	95 mg%

Im Direktpräparat finden sich sehr viele Erreger, die polymorph, meist jedoch in Diploform und zum Teil mit einer Kapsel umgeben sind. Die Färbung ergibt mit großer Wahrscheinlichkeit grampositive Diplokokken. Vorläufige Diagnose: fragliche Pneumokokkenmeningitis.

Kulturell wurde *Haemophilus influenzae* nachgewiesen.

Therapie:

Penicillin:	1,1 Mill. IE/kg/Tag
Tetracyclin:	10 mg/kg/Tag

Die Allgemeintherapie wurde wie üblich durchgeführt. Das Kind starb unter Kreislaufversagen nach 45 Stunden.

Eine Obduktion wurde auf Wunsch der Eltern nicht durchgeführt.

Epikrise:

Der zwei Jahre alte Junge wurde wegen Verdacht auf eine Pneumokokkenme-

ningitis mit Penicillin und Tetracyclin behandelt. Er starb nach 45 Stunden unter Kreislaufversagen. Kulturell konnte Haemophilus influenzae nachgewiesen werden.

Fall 5:

KG 2657/61, Lorenz W., Alter 2 1/2 Monate

Anamnese:

Seit 14 Tagen Husten mit starker Verschleimung. Drei Tage vor der Einweisung Fieber bis 39,2°. Dann trat zunächst eine Besserung ein. Am darauffolgenden Tag verschlechterte sich jedoch der Zustand wieder. Das Kind sah blaßgelblich aus, die Adern auf der Kopfhaut traten deutlich hervor. In der Nacht vor der Aufnahme gegen 1.30 h sah der Junge plötzlich "so anders" aus. Er verdrehte die Augen. Hohes Fieber. Der Hausarzt injizierte Penicillin. Danach wurde das Kind plötzlich blau und machte sich für fünf Minuten ganz steif. Später schrie es mit schriller Stimme. Eine Stunde später wiederholte sich der Anfall, dabei kam es auch zum Erbrechen von dunkelbrauner, dicklicher Flüssigkeit, die nach Kot roch. Eine weitere Stunde später kam es zu einem dritten Anfall, der zwanzig Minuten dauerte. Gegen Morgen laufend Anfälle mit Blauwerden und Steifmachen.

Aufnahmebefund:

Zweieinhalb Monate altes, schwerstkrankes Kind. Es sieht sehr blaß aus. Die Extremitäten sind sehr schlecht durchblutet, cyanotisch und marmoriert. Trotz der erhöhten Temperatur fühlt es sich eiskalt an. Das Kind ist bewußtlos und befindet sich in einem dauernden Krampfzustand. Es hat zeitweise auch linksseitige tonisch-klonische Zuckungen. Puls und Atmung sind unregelmäßig. Die große Fontanelle ist 2 x 2 QuF groß, nicht vorgewölbt. Mund und Rachen sind durch erbrochenes Hämatin verschmiert, keine Beläge. Über allen Lungenpartien sonorer Klopfeschall ohne Schallverkürzung, ebenso finden sich zahlreiche Rasselgeräusche. Das Abdomen ist eingesunken, keine pathologischen Resistenzen. Die Leber ist um 1 1/2 QuF verbreitert, die Milz am Rippenbogen tastbar. Darmperistaltik ist nicht vorhanden. Bei rektaler Untersuchung ist die Ampulle leer, der Fingerling ist mit etwas frischem Blut verschmiert.

Lumbalpunktion:

Farbe:	eitrig
Pandy:	++
Zellen:	2 160/3
Eiweiß:	141 mg%
Zucker:	17 mg%

Die bakterioskopische Untersuchung zeigte gramlabile, polymorphkernige Stäbchen. Der Verdacht auf IM wurde später durch die Kultur bestätigt.

Therapie:

Chloramphenicol:	150 mg/kg/Tag
Methicillin:	40 mg/kg/Tag

Die Röntgenaufnahme des Abdomens ergab eine starke Luftfüllung, aber keine sichere Spiegelbildung. Da der Allgemeinzustand schlecht war, wurde von einer Operation abgesehen. Wegen des möglichen atonischen Ileus wurde noch Kalium i. v. verabreicht. Die Allgemeinthherapie wurde wie üblich durchgeführt.

Der Exitus letalis trat nach 11 Stunden während eines Krampfanfalles durch Atemstillstand ein.

Obduktionsbefund:

Pseudomembranöse, nekrotisierende Jejunitis etwa 10 cm aboral der Flexura duodenojejunalis in einem Bereich von etwa 20 cm. Beginnende fibrinöse Peritonitis. Als Zeichen des Ileus starke Dilatation der Dünndarmschlingen. Ausgedehnte eitrige Meningitis im Bereich der Basis. Hyperämie der Rückenmarksgefäße. Eitrige Tracheobronchitis. Ausgedehnte Aspirationspneumonie beider Lungen in den dorsalen Abschnitten. Ältere fibrinöse Pleuritis beiderseits. Kompensatorisches Randemphysem der Lungen in den ventralen Abschnitten. Allgemeine Anämie der inneren Organe. Mäßige Hypostase im Bereich der abhängigen Lungenabschnitte. Schwellung und Ödem der Leber und Milz. Fragliche Verfettung des Leberparenchyms. Kreislaufstörungen im Leberparenchym.

Epikrise:

Bei dem zweieinhalb Monate alten Säugling lag neben einer schweren IM noch eine pseudomembranös-nekrotisierende Jejunitis und eine ausgedehnte Aspirationspneumonie beider Lungen vor. Er wurde mit Chloramphenicol und Methicillin behandelt. Elf Stunden nach der Aufnahme in die Klinik starb das Kind.

VI. KATAMNESEN

Auch wenn es heute gelingt, in vielen Fällen eine eitrige Hirnhautentzündung zur Ausheilung zu bringen, kann eine endgültige Beurteilung der Behandlungsergebnisse erst nach längerer Zeit geschehen. Verfolgt man nämlich das weitere Schicksal der "gesund" entlassenen Kinder, so lassen sich bei einem Teil von ihnen noch später aufgetretene Schäden feststellen, die auf die Erkrankung der Meningen zurückzuführen sind.

1. Methodik

Um die Behandlungsergebnisse bei den 31 überlebenden Kindern überprüfen zu können, die wegen einer IM stationär behandelt worden waren, wurden an ihre Eltern Fragebögen verschickt. Diese waren bewußt einfach gehalten, um die Eltern nicht durch komplizierte Fragestellung zu verwirren oder sogar von einer Beantwortung abzuhalten.

Die Fragebögen hatten folgenden Wortlaut:

Universitäts-Kinderklinik Mainz
Direktor: Prof.Dr.Köttgen

Mainz, den
Langenbeckstr.1

Sehr geehrter Herr !
Sehr geehrte Frau !

Ihr Kind geb.am hat in der Zeit von bis
in unserer Klinik gelegen. Es wurde damals wegen einer eitrigen Hirnhaut-
entzündung eingewiesen und behandelt.

Wir wären nun sehr daran interessiert zu hören, wie es dem Kind in der Zwischenzeit ergangen ist, um unsere Behandlungsergebnisse zu überprüfen. Dabei interessiert uns ganz allgemein, ob nach Ihrer Meinung das Kind seine Erkrankung störungsfrei überstanden hat oder ob irgendwelche Folgeerscheinungen nach der schweren Erkrankung zurückgeblieben sind.

Ist das Kind jetzt körperlich und geistig völlig altersgemäß entwickelt?

Sind Störungen beim Hören und Sehen aufgetreten?

Hat das Kind späterhin Krämpfe bekommen?

Sind Ihnen andere Schäden aufgefallen?

Herr Oberarzt Professor Dr.Friederiszick hat mich mit der Bearbeitung dieser Fragen beauftragt.

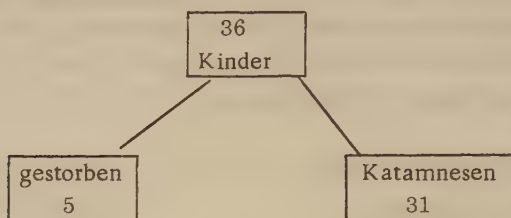
Für die zukünftige Behandlung unserer kleinen Patienten wäre Ihre Antwort für uns von großem Wert.

Wir wären Ihnen für eine baldige Antwort sehr dankbar. Bitte verwenden Sie die Rückseite dieses Bogens und den beiliegenden Umschlag.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr

Von allen 31 Kindern konnte die Katamnese erhoben werden.

Abb. 10: Katamnesen 1948 - 1963



Drei Kinder kamen zur Nachuntersuchung in die Poliklinik. Sechs wurden auswärts untersucht. Die Eltern von 18 Kindern beantworteten die Fragen schriftlich; vier dieser Kinder waren schon früher zur Nachuntersuchung in der Poliklinik gewesen. Es ergab sich eine gute Übereinstimmung zwischen den hier erhobenen Befunden und den von den Eltern gemachten Angaben. Vier Kinder wurden aufgesucht; von ihnen hatte keines einen organischen Dauerschaden. In zwei Fällen hatten die betreffenden Eltern anfangs aus Zeitmangel den Fragebogen nicht beantwortet und ihn später vergessen, während in den anderen Fällen den Eltern die Beantwortung zu schwierig war.

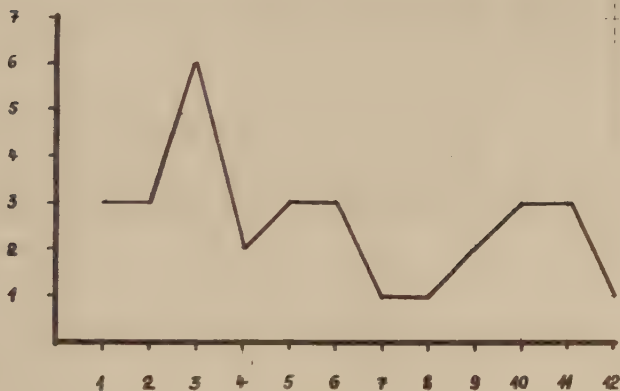
Der zeitliche Abstand zwischen Klinikentlassung und katamnestischer Erfassung betrug acht Monate bis zwölf Jahre (Abb. 11).

2. Ergebnisse

Von den 31 überlebenden Kindern sind 12 bis heute völlig gesund, 19 haben Spätschäden zurückbehalten.

Abb. 11: Zeitabstand zwischen Entlassung
und Erhebung der Katamnese nach
Influenza - Meningitis bei 34 Kindern

Zahl der Fälle



bis zu Jahren
liegen seit der
Erkrankung zurück

Die Art der Spätschäden entspricht ungefähr derjenigen, wie sie auch von anderen Autoren als Meningitisfolge angegeben wird (Cavellat und Mitarbeiter (8), Gregersen (23), Hüther und Kienitz (30), Kresky und Mitarbeiter (41), Külz (42), Platou und Mitarbeiter (61), von Wolff (77)).

Ein Vergleich mit den Behandlungsergebnissen dieser Autoren ist wegen ihres insgesamt nur geringen Zahlenmaterials schlecht möglich. Erschwerend kommt hinzu, daß es ihnen nicht immer gelungen ist, alle ehemaligen Patienten nachzuuntersuchen. Weiterhin besteht über die Einteilung der Spätschäden keine einheitliche Auffassung. Im Augenblick aber, wo die katamnestischen Untersuchungsergebnisse von den durch verschiedene Erreger hervorgerufenen Meningitiden summarisch angegeben werden, lassen sich diese Ergebnisse nicht mehr zum Vergleich heranziehen, da jede Keimart eine für sie typische Meningitis verursacht und verschieden viele und schwere Folgen bedingt.

In Anlehnung an Hüther und Kienitz (30) wurde eine Einteilung in organische Dauerschäden und vegetativ-nervöse Störungen leichteren Grades vorgenommen.

3. Organische Dauerschäden

Organische Schäden traten bei sieben Kindern auf, vier von ihnen hatten gleichzeitig psychonervöse Störungen. Eine Übersicht gibt Tabelle 12.

Tabelle 12: Organische Dauerschäden nach IM

Schwere Intelligenzdefekte	2 mal
Schwerhörigkeit	2 mal
Sehstörungen	2 mal
Extremitätenparesen	1 mal
Krämpfe	1 mal
Schwerer Hydrocephalus internus	1 mal

Die Katamnese der 7 defektgeheilten Kinder wird im folgenden kurz beschrieben.

Monika G., KG 1760/51

IM im Alter von 1 1/2 Jahren.

Bei Entlassung: Ausgeprägter Hydrocephalus internus, geistig retardiert.

Katamnese: Das Mädchen starb 13 Monate nach der Klinikentlassung in einem Heilerziehungsheim. Es bestand eine Idiotie bei hochgradigem Hydro-

cephalus internus. Der Exitus letalis war unter den Zeichen des Hirndrucks durch ein zentral ausgelöstes Kreislaufversagen eingetreten.

Gerhard M., KG 258/55

IM im Alter von sieben Monaten.

Bei Entlassung: geistig retardiert, Hydrocephalus internus, Neigung zu Krampfanfällen.

Katamnese: Acht Jahre nach der Klinikentlassung lebt der Junge in einem Heim. Er ist statisch seinem Alter entsprechend entwickelt, geistig jedoch erheblich retardiert. Er besucht zur Zeit eine Vorschulklasse der Anstaltshilfschule. Die geistige Bildungsfähigkeit ist aber so außerordentlich reduziert, daß eine schulische Förderung auch in der Hilfsschule keinen nennenswerten Erfolg verspricht. Das Kind ist gutmütig und leicht lenkbar, aber antriebsarm.

Dieter E., KG 1259/57

IM im Alter von 1 7/12 Jahren.

Bei Entlassung: o.B.

Katamnese: Nach sechs Jahren liegt bei dem Kind eine Schwerhörigkeit vor. Außerdem stammelt es und ist in der Schule um ein Jahr zurückgeblieben. Statisch ist es altersgemäß entwickelt.

Radomir S., KG 2720/59

IM im Alter von vier Jahren.

Bei Entlassung: o.B.

Katamnese: Vier Jahre nach der Erkrankung besteht eine mäßige Schwerhörigkeit, Nervosität und häufige Kopfschmerzen. In der Schule zeigt der Junge gute Leistungen.

Hannelore M., KG 295/54

IM im Alter von 11 Monaten.

Bei Entlassung: unauffällig.

Katamnese: Neun Jahre nach der IM findet sich eine Herabsetzung des Sehvermögens auf beiden Augen. Es besteht eine Enuresis nocturna. Ein Schuljahr mußte wiederholt werden. Körperliche Entwicklung altersgemäß.

Rainer B., KG 380/58

IM im Alter von 11 Monaten.

Bei Entlassung: Verbreiterung der reflexogenen Zonen an den unteren Extremitäten. Keine Sensibilitätsstörungen. Statisch leicht retardiert. Mäßiger symmetrischer Hydrocephalus internus. Psychisch unauffällig.

Katamnese: Fünf Jahre nach der Erkrankung liegt eine Sehschwäche links vor. Der Junge ist ein mittelmäßiger Schüler.

Peter A., KG 2477/60

IM im Alter von 3 1/12 Jahren.

Bei Entlassung: Parese der Strecker der linken Hand. Neigung zu tonisch-klonischen Krämpfen.

Katamnese: Die Krampfneigung bestand noch für die Dauer eines Jahres. Seit 1 1/2 Jahren sind jetzt keine Anfälle mehr aufgetreten. Die Lähmung der linken Hand hat sich nicht zurückgebildet. Die Aussprache ist undeutlich und verwaschen.

4. Psychonervöse Störungen

Vegetativ-nervöse und psychische Störungen leichteren Grades zeigten sich bei 16 Kindern, vier davon hatten gleichzeitig einen organischen Dauerschaden. Eine Übersicht gibt Tabelle 13.

Tabelle 13: Psychonervöse Störungen nach IM

Verminderte geistige Leistungen oder verspätete Entwicklung	3 mal
Verwaschene Aussprache	5 mal
Nervosität	5 mal
Wetterföhligkeit	5 mal
Einnässen	2 mal
Ängstlichkeit	2 mal
Reizbarkeit	1 mal

Im Gegensatz zu Hüther und Kienitz (30) wurden die leichteren Intelligenzstörungen von den schweren Intelligenzdefekten abgetrennt. Ob die verminderte geistige Leistung oder die verspätete Entwicklung bei drei Kindern die direkten Folgen der Meningitis sind, läßt sich schwer beurteilen.

Edeltraud W., (KG 2354/61), kann mit 2 1/4 Jahren, 1 1/2 Jahre nach der Erkrankung, außer "Mama", "Papa" und "Dada" noch nichts sprechen und ist noch nicht sauber. Organisch ist sie gesund. Nicht ohne Einfluß auf die Entwicklung des Kindes dürfte seine Umgebung sein. Die fünfköpfige Familie bewohnt einen 16 qm großen Raum in einer Baracke. Das Mädchen muß sich mit zwei Geschwistern ein Kinderbett teilen.

Dieter E. (KG 1259/57) hört schwer und stammelt etwas. Er wurde in der Schule ein Jahr zurückgestellt.

Bei Hannelore M. (KG 295/54) ist das Sehvermögen auf beiden Augen herabgesetzt; außerdem besteht eine Enuresis nocturna. Ein Schuljahr mußte sie wiederholen. Körperlich ist sie altersgemäß entwickelt.

Kresky und Mitarbeiter (41) vermuten, daß bei einigen Kindern erst die motorischen und sensiblen Ausfälle nach einer Meningitis zum Absinken der geistigen Leistung führen.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß die Eltern von zwei Kindern berichten, sie seien besonders aufgeweckt und ihren Geschwistern überlegen. Von zwei anderen Kindern werden gute Leistungen in der Schule hervorgehoben. Daher erhebt sich die Frage, ob bei den drei Kindern mit geringeren geistigen Leistungen nun Intelligenzstörungen als Folge der Meningitis vorliegen oder ob es sich hier um anlagemäßig wenig intelligente Kinder handelt.

5. Übersicht über die katamnestischen Befunde

Faßt man die Behandlungsergebnisse bei den 36 Kindern, die in Mainz wegen einer IM behandelt wurden, zusammen, ergibt sich folgendes Bild:

gestorben	5 Kinder
Defektheilungen	7 Kinder
leichtere Störungen	12 Kinder
geheilt wurden	12 Kinder

Als katamnestische Ergebnisse nach einer IM werden in der Literatur angegeben:

a. von Hüther und Kienitz (30)

behandelt	12 Kinder
gestorben	3 Kinder
nachuntersucht	9 Kinder
organ. Restschäden	4 Kinder

b. von Külz (42)

behandelt	15 Kinder
gestorben	1 Kind
nachuntersucht	9 Kinder
schwer geschädigt	3 Kinder
leichtere Störungen	2 Kinder

c. von v. Wolff (77)

behandelt	30 Kinder
gestorben	5 Kinder
nachuntersucht	25 Kinder
Entwicklungsverzö- gerung und psych- asthenische Sympto- me	8 Kinder
neurologische Ausfälle	3 Kinder

Bei der Nachuntersuchung von 15 Kindern, die zwischen 1954 und 1958 wegen einer IM behandelt worden waren, sah Hottinger (28), daß 11 Kinder gesund waren, 2 Kinder hatten relativ geringe oder fragliche Folgen und zwei Kinder neurologische Defekte zurückbehalten hatten. Külz (42) machte bei acht Kindern hirnelektrische Untersuchungen, dabei erwies sich in der kombinierten Ableitung nur ein Kind als normal. Cavellat und Mitarbeiter (8) sahen bei fünf von sechs nachuntersuchten Kindern Spätschäden. Gregersen (23) gibt an, daß 77% der von ihm nachuntersuchten Kinder Spätschäden aller Schweregrade davongetragen haben.

Es tritt in diesem Zusammenhang die Frage auf, inwieweit man katamnestic erhobene Befunde auf die durchgemachte Krankheit zurückführen kann. Koller (40) hat darauf hingewiesen, daß dies eigentlich nur anhand von Vergleichsreihen möglich ist. Eine Kausalbehauptung ist im allgemeinen recht schwierig. Die bei den in Mainz behandelten Kindern aufgetretenen organischen Dauerschäden dürften in der Normalbevölkerung wohl seltener auftreten als bei den Patienten nach einer IM. Eine Vergleichsreihe würde aber über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen. In Übereinstimmung mit der Literatur kann man jedoch die organischen Defektheilungen mit gewisser Sicherheit auf die IM zurückführen. Bei den vegetativ-nervösen und psychischen Störungen ist die Beurteilung der Sachlage etwas schwieriger, da diese Erscheinungen in einer Normalbevölkerung auch relativ häufig vorkommen können.

6. Unterschied zwischen Entlassungsbefund und katamnestischem Befund

Von verschiedenen Autoren ist darauf hingewiesen worden, daß der therapeutische Optimismus bei der Meningitis purulenta nicht gerechtfertigt ist. Zwar ist es nach Einführung der Antibiotica gelungen, die Letalität zu senken und einen hohen Prozentsatz der an einer Hirnhautentzündung erkrankten Kinder "gesund" zu entlassen, einen endgültigen Überblick über die Behandlungsergebnisse gestatten aber erst die katamnestischen Untersuchungen.

So fanden Cavellat und Mitarbeiter (8) bei Nachuntersuchungen von 50 Kindern nach einer eitrigen Hirnhautentzündung bei 25 mehr oder minder bedeutende Spätschäden; ursprünglich waren aber 45 der 50 Kinder geheilt entlassen worden.

Hüther und Kienitz (30) sahen bei 45 von 117 Kindern nach einer Meningitis Spätschäden; von den 45 Patienten waren 24 "geheilt" entlassen worden.

Ebenso wie Dauerschäden nach einer Meningitis erst im Laufe der Zeit manifest werden, ist es aber auch möglich, daß sich schwere Defekte wieder zurückbilden oder kompensiert werden.

Hüther und Kienitz (30) beobachteten, daß von 29 Kindern, bei denen die Meningitis schwere Schäden hinterlassen hatte, fünf bei der Nachuntersuchung gesund waren. Diese hatten zur Zeit ihrer Entlassung alle einen Hydrocephalus internus, und ein Kind war dabei fast völlig blind.

In Mainz konnten 25 Kinder von 31 überlebenden nach einer IM ohne krankhaften Befund entlassen werden. Bei der katamnestischen Erfassung (8 Monate bis 12 Jahre nach der Entlassung) zeigten

Defektheilungen	3 Kinder
leichtere Störungen	11 Kinder
es waren gesund	11 Kinder

Sechs Kinder wurden defektgeheilt entlassen. Bei der katamnestischen Erfassung zeigten

Defektheilungen	3 Kinder
leichtere Störungen	1 Kind
an den Folgen gestorben	1 Kind
völlig gesund	1 Kind

Diese Angaben über die 31 überlebenden Patienten lassen sich in folgendem Vierfelderschema zusammenfassen:

Tabelle 14:

		<u>Katamnese</u>	
		+ gesund	- Schaden
Entlassung	+ gesund	11	14 (56%)
	- Schaden	1 (16,6%)	5
			6

Von 25 gesund entlassenen Patienten hatten ungefähr 56% bei der Katamnese einen Schaden. Es kann nun die Frage nach dem Vertrauensbereich dieses Prozentwertes gestellt werden, das heißt zwischen welchen Prozentwerten werden Beobachtungen an anderen Stichproben der gleichen Grundgesamtheit schwanken, wenn man eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% zugrunde legt. Diese Vertrauensgrenzen wurden in einer Tafel abgelesen (Koller (39)). Sie liegen zwischen 29,5 und 80,5%. Man kann also mit hinreichender Sicherheit erwarten, daß von "gesund" entlassenen IM-Patienten 30 - 80 % später einen Schaden aufweisen.

In der gleichen Weise kann man den Vertrauensbereich für die defekt-entlassenen Kinder ablesen. Hier ergibt sich, daß zwischen null und 74,5% der defekt-entlassenen Kinder mit einer Besserung gerechnet werden könnte. Dieser Bereich ist wegen der kleinen Anzahl der defekt-entlassenen Kinder ($n=6$) sehr weit.

Man kann nun die Frage stellen, ob bei den Verläufen nach der Entlassung die Besserungen oder die Verschlechterungen überwiegen. Dies geschieht mit dem McNemar-Test. (siehe S.70). Dieser Test überprüft die Frage, ob sich bei den Patienten, bei denen eine Änderung im Laufe der Zeit eingetreten ist, mehr als zufällig viele positive und mehr als zufällig viele negative Veränderungen finden. Aus dem vorliegenden Zahlenmaterial errechnet sich ein χ^2 von 9,60. Das zugehörige P_0 ist kleiner als 1% ($0,01 > P_0 > 0,001$). Man kann also mit hinreichender Sicherheit behaupten, daß unter den katamnестischen Verläufen die Verschlechterungen überwiegen.

VII. FAKTOREN, DIE DIE PROGNOSE DER IM BEEINFLUSSEN

1. Alter

Nach Cavellat und Mitarbeitern (8) ist die Letalität bei einer Meningitis purulenta um so größer und die Spätfolgen sind um so schwerer, je jünger das erkrankte Kind ist. Diese Angaben werden von anderen Autoren bestätigt (Hüther und Kienitz (30), Kresky und Mitarbeiter (41), von Wolff (77)).

Bei der Aufteilung in Altersstufen ergibt sich für die 36 Kinder, die in Mainz wegen einer IM behandelt worden waren, folgendes Bild:

Tabelle 15:

	Säuglinge	Kleinkinder
Anzahl der Erkrankungen	14	22
gestorben	2	3
Defektheilungen	3	4
leichtere Störungen	5	7
geheilt	4	8

Diese Zahlen lassen sich in einem Vierfelderschema zusammenfassen, wobei die Todesfälle und Defektheilungen den leichten Störungen und völlig geheilten gegenübergestellt werden. Es soll nun die Hypothese überprüft werden, ob Säuglinge eine bessere Prognose haben als Kleinkinder. Dies geschieht mit der χ^2 -Probe (s. S. 69).

Tabelle 16:

	< 1 J.	> 1 J.	
gestorben und Defekt	5	7	12
leichte Störung u. geheilt	9	15	24
	14	22	36

Die relative Verteilung der Krankheitsverläufe stimmt in den beiden Altersklassen praktisch völlig überein. Es errechnet sich ein χ^2 von 0,0146. Dies liegt bei weitem innerhalb des Bereiches der möglichen Zufallsschwankungen.

Andererseits schließt eine an einem kleinen Material gefundene Übereinstimmung keineswegs die Möglichkeit aus, daß bei größeren Beobachtungsreihen vielleicht sogar ein erheblicher Unterschied gesichert werden könnte. Es kann in diesem Sinne gefragt werden, wie unterschiedlich die Wahrscheinlichkeiten für "gestorben und defekt" noch sein könnten, um mit einem zufällig in beiden Reihen übereinstimmenden Ergebnis $\frac{1}{3}$ (d.h. $\frac{5}{14}$ und $\frac{7}{22}$) vereinbar zu sein. Zur Vereinfachung sei ein einheitliches $n \approx 18$ für beide Reihen angenommen. Die Rechnung wurde von dem Institut für Medizinische Statistik (Direktor: Professor Dr. Dr. S. Koller) durchgeführt. Hier soll lediglich das Ergebnis mitgeteilt werden.

Bei $n = 18$ in jeder Reihe und dem Erwartungswert $\frac{1}{3}$ könnte die Grundwahrscheinlichkeit für das Auftreten von "gestorben und defekt" zwischen 0,52 und 0,14 schwanken, ohne daß man dies auf dem 1%-Niveau feststellen könnte. Mit anderen Worten: Wenn die Grundwahrscheinlichkeit für Kinder unter einem Jahr, die eine Influenzameningitis haben, zu sterben oder defekt zu bleiben, 0,52 wäre und die entsprechende Grundwahrscheinlichkeit für Kinder über einem Jahr 0,14 wäre, könnte es noch mit der Wahrscheinlichkeit von 1% vorkommen, daß man auf Grund des kleinen Materials noch keinen signifikanten Unterschied nachweisen kann.

Diese Überlegung ist analog bei allen folgenden Vierfeldertafeln möglich. Sie sollte zeigen, wie divergent die Grundwahrscheinlichkeiten bei kleinem Material sein können, auch wenn man keinen Unterschied nachweisen kann.

2. Geschlecht

Bei einer Aufgliederung der Behandlungsergebnisse nach Geschlecht ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 17:

	Knaben.	Mädchen
Anzahl der Erkrankungen	22	14
gestorben	4	1
Defektheilungen	5	2
leichtere Störungen	6	6
geheilt	7	5

Auch hier lassen sich die Behandlungsergebnisse wieder zu einem Vierfelderschema zusammenfassen, und man kann mit der χ^2 -Methode (s.S.69) die Hypothese überprüfen, ob sich Knaben und Mädchen hinsichtlich der Prognose unterscheiden.

Tabelle 18:

	Knaben	Mädchen	
gestorben und Defekt	9	3	12
leichte Störung und geheilt	13	11	24
	22	14	36

Dies ist bei einem χ^2 von 0,72 und einem Freiheitsgrad ($0,5 > P_0 > 0,3$) nicht der Fall, d.h. man kann aufgrund des vorhandenen Zahlenmaterials eine Geschlechtsabhängigkeit in der Prognose der IM nicht behaupten. Für die Pneumokokken-Meningitis ließ sich anhand des Mainzer Zahlenmaterials eine erhöhte Knabenmorbidity nachweisen, ebenso wie bei der IM, dagegen ist aber die Prognose für Mädchen bei jener Meningitis statistisch auffällig schlechter zu beurteilen als für Knaben (Bäumner (5)).

3. Krampfhäufigkeit

Nach Hüther und Kienietz (30) liegt die Krampffrequenz bei der IM des Kindes bei 30%. Külz (42) beobachtete bei 5 von 15 Kindern während einer IM Krampfanfälle. Bei der Nachuntersuchung dieser fünf Kinder hatte je-

des ein pathologisches Hirnstrombild. Als Ursache für die Krampfanfälligkeit des Säuglings und des Kleinkindes wird von Müller (54) die noch nicht vollständige Ausdifferenzierung des Reglersystems der cerebralen Erregbarkeit angesprochen.

Von den 36 in Mainz wegen einer IM behandelten Kindern krampften 13 vor und/oder während ihres Klinikaufenthaltes. Die Krämpfe traten bei acht Säuglingen und fünf Kleinkindern auf.

Tabelle 19:

Name	Alter	Entlassungsbefund	Katamnese
Vera G.	3 Mon.	Angedeuteter symm. Hydrocephalus internus, Erweiterung der Subarachnoidalvenen über der rechten Hemisphäre, starke Übererregbarkeit	geheilt
Volker P.	7 Mon.	geheilt	geheilt
Gerhard M.	7 Mon.	geistig retardiert. Symm. Hydrocephalus internus, Neigung zu Krampfanfällen	geistig stark retardiert
Günther H.	7 Mon.	gestorben	-
Barto-G.D.	9 Mon.	gestorben	-
Norbert R.	9 Mon.	geheilt	-
Hannelore M.	11 Mon.	geheilt	geistig ein Jahr zurück, Sehstörungen, Enuresis nocturna
Rainer B.	11 Mon.	mäßiger Hydrocephalus internus	Sehchwäche auf dem linken Auge
Monika G.	1 1/2 J.	schwerer Hydrocephalus internus	Idiotie; starb nach 13 Mon. unter den Zeichen des zunehmenden Hirndrucks

Name	Alter	Entlassungsbefund	Katamnese
Uwe O.	2 1/12 J.	gestorben	-
Lorenz W.	2 1/12 J.	gestorben	-
Helga L.	2 3/12 J.	gestorben	-
Peter A.	3 1/12 J.	Parese der Strecker der linken Hand, Neigung zu ton.-klon.Krämpfen	Lähmung der Hand, verwaschene Aussprache; noch ein Jahr nach Entlassung Auftreten von Krämpfen

Um die Hypothese zu überprüfen, daß beim Säugling Krämpfe häufiger auftreten als beim Kleinkind, wurde folgendes Vierfelderschema aufgestellt.

Tabelle 20:

	< 1 J.	> 1 J.	
gekrampt	8	5	13
nicht gekrampt	6	17	23
	14	22	36

Es errechnet sich ein χ^2 von 3,02. Bei einem Freiheitsgrad ist die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 5% ($P_0 > 0,05$), d.h., obwohl allgemein jüngere Kinder häufiger krampfen als ältere, läßt sich diese Hypothese anhand des kleinen Zahlenmaterials nicht beweisen.

Weiterhin soll noch die Hypothese überprüft werden, daß Kinder, die krampfen, eine andere Prognose haben als solche, die nicht krampfen. Daher wurden die Behandlungsergebnisse in folgendem Vierfelderschema zusammengefaßt:

Tabelle 21:

	gekrampt	nicht gekrampt	
gestorben und Defekt	10	2	12
leicht und geheilt	3	21	24
	13	23	36

Es errechnet sich ein χ^2 von 14,46, das heißt bei einem Freiheitsgrad ist die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 0,1% ($P_0 < 0,001$), es läßt sich also mit hinreichender Sicherheit behaupten, daß Kinder, die während einer IM krampfen, einen schlechteren Behandlungserfolg aufweisen als solche, die nicht krampfen.

Dieses Ergebnis läßt verschiedene Interpretationen zu. Es könnte z.B. sein, daß jüngere Kinder häufiger krampfen und eine schlechtere Prognose haben als ältere und somit dadurch dieses Ergebnis zustande kam. Da beides aus dem vorliegenden Zahlenmaterial nicht sicher behauptet werden konnte, wurde von einer Standardisierung abgesehen.

4. Therapiebeginn

Auf einen direkten Zusammenhang zwischen der frühzeitig einsetzenden Behandlung und den Defektheilungen wiesen Cavellat und Mitarbeiter (8) hin. Von 25 Kindern mit Spätschäden wurden vier in den ersten 12 Stunden, neun in den ersten 24 Stunden und zwölf in den ersten 48 Stunden nach Beginn der Meningitis behandelt.

Hüther und Kienitz (30) stellten ebenfalls eine prozentuale Zunahme der Defektheilungen nach verzögertem Behandlungsbeginn fest. Ähnliches beobachtete von Wolff (77). Kresky und Mitarbeiter (41) sahen ebenfalls eine Zunahme der neurologischen Defekte bei spät einsetzender Therapie. Gleichzeitig häuften sich, nach Angabe der Autoren, aber auch die Fälle, bei denen durch den verzögerten Therapiebeginn zwei und mehr Defekte bei einem Kind auftraten.

Bei den 36 Kindern, die in Mainz wegen einer IM behandelt worden waren, lag zwischen dem ersten Auftreten der meningitischen Symptome und der Aufnahme in die Klinik ein verschieden langer Zeitraum.

Tabelle 22:

	Tage vor der Aufnahme			
	0-1	1-2	2-3	8
Anzahl der Erkrankungen	16	14	5	1
gestorben	2	2	1	-
Defektheilung	3	3	-	1
psychonervöse Störungen	6	4	2	-
geheilt	5	5	2	-

Um die Hypothese zu überprüfen, daß mit verzögertem Therapiebeginn die Therapieerfolge schlechter werden, wurde obige Tabelle 22 in einem Vierfelderschema zusammengefaßt.

Tabelle 23:

	0-24 h	24 und mehr h	
gestorben und Defekte	5	7	12
leicht und geheilt	11	13	24
	16	20	36

Es errechnet sich ein χ^2 von 0,35, welches bei einem Freiheitsgrad einem $P_0 > 0,95$ entspricht. Man kann also aufgrund des vorliegenden Zahlenmaterials keine Abhängigkeit des Behandlungserfolges vom Therapiebeginn feststellen. Für die Pneumokokken-Meningitis hingegen ist anhand des Mainzer Zahlenmaterials ein statistisch gesicherter Einfluß nachweisbar, je später die Behandlung einsetzt, desto geringer ist die Aussicht auf völlige Heilung (Bäumner (5)).

5. Therapie

Die katamnestischen Ergebnisse im Zusammenhang mit der Art der Therapie lassen sich aus der nachfolgenden Tabelle entnehmen. Um sie übersichtlicher zu gestalten, wurden die Fälle, in denen kein Penicillin verabreicht worden war, immer in die Behandlungsgruppe mit hineingenommen, in der Penicillin gegeben worden war. Eine Wirkung des Penicillins auf *Haemophilus influenzae*

erscheint nämlich in der erreichten Dosis unwahrscheinlich, wie bereits oben ausgeführt wurde.

Tabelle 24:

Therapie	total	geheilt	leichtere Störungen	Defekt- heilung	gestorben
Pc+Chl	5	1	3	-	1
Pc +SA	2	-	-	1	1
Pc+Chl+SA	10	6	3	1	-
Pc+Chl+SA+St	5	1	1	2	1
Pc+Chl+SA+St+Te	3	1	1	1	-
Pc+Chl+SA +Te	7	2	3	2	-
Pc+Chl +Te	2	1	1	-	-
Pc +Te	2	-	-	-	2
Insgesamt	36	12	12	7	5

Zeichenerklärung: Pc = Penicillin
 Chl = Chloramphenicol
 SA = Sulfonamide
 St = Streptomycin
 Te = Tetracyclin

Von einer statistischen Überprüfung dieser Tabelle mit der χ^2 -Probe wurde abgesehen, da die Erwartungswerte in den einzelnen Feldern oft kleiner als 5 sind und sich eine Zusammenfassung zu Gruppen von der Sache her nicht anbot.

Die organischen Dauerschäden sind bei den verschiedensten Behandlungsformen aufgetreten.

1. Penicillin und Sulfonamide:
Sehschwäche beider Augen (Enuresis nocturna, verminderte geistige Leistungen)
2. Penicillin, Chloramphenicol und Sulfonamide:
Schwerhörigkeit (Kopfschmerzen und Nervosität)
3. Chloramphenicol, Sulfonamide und Streptomycin:
Schwerhörigkeit (Sprachfehler, verminderte geistige Leistungen)

4. Penicillin, Chloramphenicol, Sulfonamide und Streptomycin:
Parese der Strecken der linken Hand, Krämpfe (Sprachfehler)
5. Chloramphenicol, Sulfonamide, Streptomycin und Tetracyclin:
Idiotie bei hochgradigem Hydrocephalus internus
6. Chloramphenicol, Sulfonamide und Tetracyclin:
Sehschwäche auf dem linken Auge
7. Chloramphenicol, Sulfonamide und Tetracyclin:
Schwerer Intelligenzdefekt

Die vegetativ-nervösen und psychischen Störungen leichteren Grades scheinen unabhängig von der Art der Therapie vorzukommen.

VIII. ANGEWANDTE STATISTISCHE METHODEN

Den verwendeten statistischen Tests ist es gemeinsam, daß sie nach einer festgelegten Methodik eine Entscheidung über bestimmte Hypothesen erlauben. Grundsätzlich handelt es sich um die Entscheidung, ob man die Null-Hypothese beibehalten kann oder mit einer bestimmten Sicherheit die Alternativ-Hypothese annimmt. Vor der Anwendung eines statistischen Tests sind beide Hypothesen zu formulieren, und eine gewünschte Irrtumswahrscheinlichkeit ist festzusetzen. Unter der Null-Hypothese versteht man zum Beispiel, daß sich zwei in verschiedenen Stichproben beobachtete Häufigkeiten nicht mit hinreichender Sicherheit unterscheiden. Die Alternativ-Hypothese wäre dann, daß sich die beobachteten Häufigkeiten mit hinreichender Sicherheit unterscheiden. Der Ausdruck "hinreichende Sicherheit" beinhaltet eine willkürlich festzusetzende Wahrscheinlichkeit, deren Gegenstück Irrtumswahrscheinlichkeit P_0 genannt wird, das heißt:

$$\text{statistische Sicherheit} = 1 - P_0$$

Ein Ereignis bezeichnet man als statistisch auffällig, wenn die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit $P_0 \leq 0,05$ ist, und als signifikant, wenn $P_0 \leq 0,01$ ist.

A. Das χ^2 -Verfahren

Mit Hilfe des χ^2 -Tests wird die Hypothese überprüft, ob sich beobachtete Häufigkeiten von den nach einer Modellrechnung zu erwartenden Häufigkeiten mit hinreichender Sicherheit unterscheiden. Die Modellrechnungen beziehen sich im allgemeinen auf den Fall, daß kein Unterschied besteht.

χ^2 errechnet sich nach der Formel:

$$(1) \quad \chi^2 = \sum_{ij} \frac{(n_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (\text{Koller (39)})$$

wobei E_{ij} die erwartete Häufigkeit und n_{ij} die beobachtete Häufigkeit ist. Die Freiheitsgrade bestimmen sich zu

$$(2) \quad f = (\text{Zeilenzahl} - 1) \times (\text{Spaltenzahl} - 1)$$

Für verschiedene Irrtumswahrscheinlichkeiten und Freiheitsgrade sind die zugehörigen χ^2 -Werte in einer Tabelle ablesbar, das heißt, man kann vom errechneten χ^2 ausgehend die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit in der Tabelle ablesen.

Für den Fall, daß nur je zwei Klassen vorliegen, vereinfacht sich die Prüfung auf ein Vierfelderschema (Koller (39)):

n_{11}	n_{12}	$n_{1.}$
n_{21}	n_{22}	$n_{2.}$
$n_{.1}$	$n_{.2}$	n

χ^2 berechnet sich nach der Formel

$$(3) \quad \chi^2 = \frac{(|n_{11} \cdot n_{22} - n_{12} \cdot n_{21}| - \frac{n}{2})^2 \cdot n}{n_{1.} \cdot n_{2.} \cdot n_{.1} \cdot n_{.2}}$$

B. Der Binomial-Test

Für den Fall, daß nur zwei Ereignisse A und B eintreten können, z.B. Ziehen von schwarzen und weißen Kugeln aus einer Menge, nennt man p die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von A und q die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von B.

$$(4) \quad q + p = 1$$

Kennt man p und q für die Grundgesamtheit, so läßt sich die Hypothese überprüfen, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit die beobachteten Ereignishäufigkeiten als Stichprobe dieser Grundgesamtheit betrachtet werden können. Dies geschieht mit dem Binomialtest.

$$(5) \quad z = \frac{(x - 0,5) - n \cdot p}{\sqrt{n \cdot p \cdot q}}$$

Die Größe z ist für $n > 25$ und $p \approx q \approx 1/2$ normal verteilt (Siegel).

In der Formel (5) ist

x = Anzahl der Fälle in der größeren der beiden Alternativklassen

p = Wahrscheinlichkeit für eine der beiden Alternativklassen (hier $p = 1/2$)

q = $1 - p$ (hier gleich $1/2$)

Aus der Formel (5) wird z errechnet, und in einer Tabelle der Normalverteilung wird die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit abgelesen.

C. McNemar-Test

Dieses Verfahren, wie es sowohl Lienert (46) als auch Siegel (71) beschreiben, prüft die Symmetrie einer 2×2 Kontingenz-Tafel. Faßt eine solche Tafel - wie im vorliegenden Fall - zwei verschiedene Erfolgsbeurteilungen zu verschiedenen Zeitpunkten an denselben Personen zusammen, so enthalten die Felder A und D des folgenden Schemas die Personen, die sich in der Zwischenzeit veränderten.

		Zeitpunkt II	
		+	-
Zeitpunkt I	+	B	A
	-	D	C

Betrachtet man lediglich diese "Veränderungen" und nimmt für sie eine Gleichverteilung an, wären je $\frac{A + D}{2}$ in A und D zu erwarten. Daraus ergibt sich die Formel

$$(6) \quad \chi^2 = \frac{(|A - D| - 1)^2}{A + D}$$

Ein positiver McNemar-Test besagt also, daß sich unter den "Veränderungen" mehr positive oder mehr negative "Veränderungen" befinden, als durch Zufall zu erwarten wäre. Die Frage, wieviele Veränderungen überhaupt auftreten, bleibt davon unberührt.

IX. SCHLUSSBETRACHTUNG

Abschließend läßt sich noch sagen, daß es für die Prognose einer Meningitis von größter Wichtigkeit ist, daß das Krankheitsbild rechtzeitig erkannt und der Patient in eine solche Krankenanstalt eingewiesen wird, in der auch die technischen Voraussetzungen für alle notwendigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen gegeben sind. Weiterhin ist noch zu beachten, daß alle Kinder, die einmal eine Meningitis gehabt haben, für längere Zeit weiterbeobachtet werden müssen. Wie oben gezeigt werden konnte, treten nämlich bei einem Teil der Kinder erst längere Zeit nach der Krankheit Ausfallerscheinungen auf, die in einen Zusammenhang mit der Hirnhautentzündung gebracht werden können. Und gerade hier muß die Nachbehandlung früh genug einsetzen, um etwa noch vorhandene Kompensationsmöglichkeiten voll ausschöpfen zu können.

Zusammenfassung

In Westdeutschland erkranken jährlich etwa 2500 Kinder an einer eitrigen Hirnhautentzündung.

Von 1948 bis 1963 (Februar) wurden in der Universitäts-Kinderklinik Mainz 36 Kinder wegen einer Influenza-Meningitis stationär behandelt. Es läßt sich eine zunehmende Erkrankungsfrequenz nachweisen. Diese besteht nicht nur in einer relativen Zunahme im Verhältnis zu anderen eitrigen Meningitiden, sondern auch in einer absoluten Zunahme der Häufigkeit.

Der Morbiditätsgipfel scheint im Herbst zu liegen. Bevorzugt erkranken Säug-

linge und Kleinkinder sowie Knaben signifikant häufiger als Mädchen.

Bei der Besprechung der Therapie wird zunächst anhand von Beispielen aus der Literatur auf die Bedeutung von verschiedenen Antibiotica und Sulfonamiden eingegangen, dann wird die in Mainz durchgeführte Therapie bei den einzelnen Fällen erläutert. Im Gegensatz zu anderen eitrigen Meningitiden gibt es noch kein einheitliches Behandlungsschema. Das bevorzugte Antibioticum ist Chloramphenicol mit und ohne Kombination von Sulfonamiden.

Eine bemerkenswerte Komplikation, gerade der IM, stellen subdurale Ergüsse dar. Über ihre Häufigkeit werden in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben gemacht. Diese werden ausführlich diskutiert. In Mainz wurden drei Fälle beobachtet, die durch konservative Maßnahmen ausgeheilt werden konnten. Unabhängig von der Beobachtungsreihe wird noch ein Fall aus dem Jahre 1964 beschrieben, bei dem eine Operation durchgeführt werden mußte.

Von den 36 Patienten starben fünf. Auf diese Todesfälle wird näher eingegangen.

Von den 31 überlebenden Kindern konnte die Katamnese mit Hilfe von Fragebögen erhoben werden. Die möglichen Meningitisfolgen werden in organische Dauerschäden und vegetativ-nervöse und psychische Störungen leichteren Grades eingeteilt.

Zwölf Kinder erweisen sich als geheilt, zwölf weitere Kinder haben psychonervöse Störungen davongetragen und bei sieben Kindern sind Defekte aufgetreten (zum Beispiel: schwere Intelligenzdefekte, Hydrocephalus internus, Extremitätenparesen).

Alter, Geschlecht und Therapiebeginn haben im Gegensatz zu anderen eitrigen Meningitiden im vorliegenden Material keinen nachweisbaren Einfluß auf das Behandlungsergebnis. Krampfanfälle gehen dagegen mit einer signifikanten Verschlechterung einher.

Es besteht ein auffallender Unterschied zwischen den Entlassungsbefunden und den bei der Katamnese erhobenen Befunden. Bei einem Teil der Kinder konnten erst längere Zeit nach der Entlassung Schäden festgestellt werden; bei anderen Kindern kam es dagegen zur Ausheilung von schweren, zur Zeit der Entlassung bestehenden Defekten. Es überwiegen dabei jedoch die Verschlechterungen.

Von einer statistischen Überprüfung der Beziehung des Therapieerfolges zu ver-

schiedenen Behandlungsformen mußte aus mehreren Gründen abgesehen werden.

Die Art der angewandten statistischen Methoden wird in einem eigenen Kapitel besprochen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Alexander, H. E.:
Advances in the Treatment of Bacterial Meningitis.
Advances Pediatr., N.Y. 5, 13-52 (1952)
2. Alexander, H. E.:
Guides to Optimal Therapy in Bacterial Meningitis.
J.Amer.Med.Ass. 152, 662-666 (1953)
3. Anspach, M. K.:
Das weitere Schicksal der in der Leipziger Kinderklinik in den Jahren
1924-34 beobachteten Fälle von Meningitis purulenta.
Mschr.Kinderhk. 66, 364-379 (1936)
4. Appelbaum, E. and C. Abler:
Advances in the diagnosis and treatment of acute pyogenic meningitis II.
(Recent advances in medicine and surgery).
N.Y.State J.Med. 58, 363-371 (1958)
ref. Zbl.Kinderhk. 67, 254-255 (1959)
5. Bäumner, J.:
Die Pneumokokken-Meningitis - Behandlung und Behandlungsergebnisse.
Inaug.-Diss. Mainz 1965
6. Beck, K. H. and F. R. Janney:
Alexander's Rabbit Serum in the Treatment of Influenzal Meningitis.
Am.J.Dis.Child. 73, 317-325 (1947)
7. Bergstrand, C. G., T. Fahlén and A. Thilén:
A Follow-up Study of Children Treated for Acute Purulent Meningitis.
Acta paediatr., Stockholm 46, 10-17 (1957)
8. Cavellat, M., Y. Delaroche und E. M. Heilmann:
Langfristige Prognostik der eitrigen Meningitis des frühen Kindesalters.
Münch.med.Wschr. 101, 1733-1735 (1959)
9. Charles, V. and C. V. Pryles:
Current Status of Combined Antibiotic Therapy.
Pediatrics, N.Y., 21, 1000-1009 (1958)
10. Clark, D. B.:
The Nervous System in Nelson, W. E.: Textbook of Pediatrics, S. 1063-
1109, W. B. Sanders Company, Philadelphia, London 1959

11. Dennig, H.:
Infektionskrankheiten, in: Dennig, H.: Lehrbuch der Inneren Medizin,
1. Band, S. 1-242. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1952.
12. Detmold, J. - G.:
Über die Behandlung der eitrigen Meningitiden an der Univ.-Kinderklinik
Göttingen von 1948-1953.
Arch. Kinderh. 151, 27-35 (1955)
13. Eigler, J. O. C., W. E. Wellmann, D. E. Rooke, M. K. Haddow and H. J. Svien:
Bacterial Meningitis, 1. General Review (294 Cases).
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 36, 357-365 (1961)
14. Etteldorf, J. N.:
Management of Purulent Meningitis.
J. Amer. Med. Ass. 159, 746-750 (1955)
15. Finland, M.:
Therapy of Influenzal Meningitis.
Antibiot. Med. 1, 123-124 (1955)
16. Forbes, J. A.:
Purulent Meningitis: Principles and Results of Revised Standardized
Treatment in 281 Cases.
Aust. Ann. Med. 11, 92-101 (1962)
17. Friederiszick, F. - K.:
Meningitis purulenta.
In: "Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter". Hrsg. von W. Marget
und M. Kienitz, S. 134-142, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1964
18. Friederiszick, F. - K. und E. Cordier:
Tetracyclin-Spiegelbestimmungen im Kindesalter.
Ann. paediatr., Basel 186, 129-148 (1956)
19. Friederiszick, F. - K. und E. Hoffecker:
Die "Maximale Penicillin-Behandlung" der Meningokokkenmeningitis
und Pneumokokkenmeningitis im Kindesalter.
Dtsch. med. Wschr. 81, 2114-2117 (1956)
20. Gasser, C.:
Beitrag zur Influenzabazillen-Meningitis.
Helv. Paediatr. Acta 1, 165-180 (1945-46)
21. Gasser, C. und E. Howald:
Die kombinierte Therapie der Influenzabazillen-Meningitis mit Streptomycin-
und Sulfonamidhochdosierung. Ann. Paediatr., Basel 171, 393-399
(1948)

22. **Gesundheitswesen**
Statistik der Bundesrepublik Deutschland.
Statistische Ergebnisse, Band 148 (1954), 174 (1955), 187 (1956), 232 (1957), 255 (1958).
Herausgegeben vom Statistischen Bundesamt, Wiesbaden, Verlag:
W.Kohlhammer, Stuttgart-Mainz
23. **Gregersen, G.:**
A Fifteen-year Material of Meningitis and Follow-up Examination from
a Central Hospital.
ref. Acta paediatr., Stockholm, 50, 95-96 (1961)
24. **Haggerty, R.J. and M.Ziai:**
Acute Bacterial Meningitis in Children. A Controlled Study of Antimicro-
bial Therapy, with Particular Reference to Combinations of Antibiotics.
Pediatrics, N.Y. 25, 742-747 (1960)
25. **Hallman, L.:**
Bakteriologie und Serologie, S.157-163.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1950
26. **Hamperl, H.:**
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie.
S.409-411. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
27. **Heim, L.:**
Die antibiotische Behandlung der Meningitis purulenta im Kindesalter.
Wien.Klin.Wschr. 71, 385-387 (1959)
28. **Hottinger, A.:**
Morbidity and Letality in the Infantile Age.
Schweiz.med.Wschr. 90, 1427-1439 (1960)
29. **Hoyne, A.L. and E.R.Riff:**
Terramycin Therapy for Meningitis.
J.Pediatr., S.Louis 39, 151-154 (1951)
30. **Hüther, W. und M.Kienitz:**
Studie über das Schicksal meningitiskranker Kinder.
Münch.Med.Wschr. 103, 1097-1104 (1961)
31. **Kagan, B.M. and N.Felix-Balkcom:**
Intravenous Chloramphenicol in Seriously Ill Infants and Children.
J.Pediatr., St.Louis 54, 474-483 (1959)

32. Kauthio, J. and I. Rantasalo:
Acute Bacterial Meningitis in Children.
I. A Review of 257 Cases admitted to Children's Hospital University of Helsinki in 1946-1955.
Ann. Paediatr. Fenn. 4, 42-48 (1958)
ref. Zbl. Kinderhk. 65, 234 (1958)
33. Kienitz, M.:
Die eitrige Meningitis des Kindes.
Hippokrates 33, 792-801 (1962)
34. Koch, R. and J. Carson:
Management of Hemophilus Influencae, Type B, Meningitis.
J. Pediatr., St. Louis 46, 18-29 (1955)
35. Koch, R. and H. Hansen:
Treatment of Acute Purulent Meningitis with Tetracycline.
J. Pediatr., St. Louis 51, 65-73 (1957)
36. Koch, R., M. Kogut and L. Asay:
Management of Bacterial Meningitis in Children.
Pediat. Clin. North America 8, 1177-1197 (1961)
37. Kölbl, H. und H. Schirmer:
Zur Achromycin-Behandlung der Infektionen des Zentralnervensystems.
Untersuchungen des Blut- und Liquorspiegels.
Dtsch. med. Wschr. 81, 411-414 (1956)
38. Koller, S.:
Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen, S. 21 Tafel 1.
Verlag von Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt 1953
39. Koller, S.:
in "Biochemisches Taschenbuch", hrsg. H. M. Rauen, S. 1211-1215.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956
40. Koller, S.:
Einführung in die Methoden der ätiologischen Forschung - Statistik und Dokumentation - Methods of Information in Medicine - Methodik der Information in der Medizin, 2, 1-13 (1963)
41. Kresky, B., S. Buchbinder and J. M. Greenberg:
The Incidence of Neurologic Residua in Children after Recovery from Bacterial Meningitis. - Arch. Pediatr., N.Y. 79, 63-71 (1962)

42. Külz, J. :
Klinische und hirnelektrische Spätbefunde nach Meningitis im Kindesalter.
Kinderärztl.Praxis 30, 549-569 (1962)
43. Kuschinsky, G. :
Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, S.567.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1963
44. Kuske, F. A. :
Die Erkennung und Behandlung der eitrigen Meningitis im Säuglings- und Kindesalter.
Therap.Gegenw. 100, 285-296 (1961)
45. Levinson, A. :
Meningitis: in Brennemann's Practice of Pediatrics. Edited by J.McQuarrie,
Vol.IV, Chapter 8.
W.F.Prior Company Inc., Hagerstown, Maryland 1957
46. Lienert, G. A. :
Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik, S.96-99.
Verlag Anton Hain, Meisenheim a. Glan 1962
47. Litvay, E. :
Die anatomischen und biologischen Eigenschaften des Nervensystems
beim Neugeborenen und beim Säugling.
Ann.paediatr., Basel 174, 252-267 (1950)
48. Martin, R., N.Boucart et M.Roux:
Méningites à bacilles de Pfeiffer et sulfonamido-thérapie.
Bull.Soc. Pédiatr. Paris 38, 491-509 (1941)
ref. Zbl.Kinderhk. 41-42, 145-146 (1943)
49. Matteis, F. De:
Analisi statistica su 151 casi di meningitide purulente nell'infanzia.
Aggiorn.pediatr., Roma 9, 213-220 (1958)
ref. Zbl.Kinderhk. 67, 255 (1959)
50. McCrumb, F.R., Jr., M.J.Snyder and W.J.Hicken:
The Use of Chloramphenicol Acid Succinate in the Treatment of Acute
Infections.
Antibiotics Annual S.837-841, 1957-1958
Medical Encyclopedia, Inc. New York, N.Y. 1958

51. McKay, R.J., H. Burlington, F.D. Ingraham and D.D. Matson:
Subdural Fluids Complicating Bacterial Meningitis.
J.Amer.Med.Ass. 152, 387-391 (1953)
52. McKay, R.J., Jr., J.A.V. Davies, W. Berenberg and H.M. Lawel, Jr.:
Reactions to intrathecal Streptomycin.
J.Amer.Med.Ass. 147, 818-821 (1951)
53. Mielke, E.:
Die Pachymeningosis haemorrhagica interna im Säuglingsalter und ihre derzeitige Behandlung.
Med.Diss., Mainz 1960
54. Müller, K.:
Beitrag zur Frage der Altersabhängigkeit von Krampfanfällen (zugleich eine Studie zur Pathomorphose eitriger Meningitiden).
Dtsch.Zschr.Nervenhk. 176, 233-245 (1957)
55. Naumann, P. und G.A.v.Harnack:
Meningitis purulenta - bakterioskopische Diagnostik und Therapie.
Med.Bilderdienst "Roche" 4, 7-15 (1962)
56. Neal, Jackson, Appelbaum: zit. n. Anspach, M.:
Das weitere Schicksal der in der Leipziger Kinderklinik in den Jahren 1924-34 beobachteten Fälle von Meningitis purulenta, S.364.
Mschr.Kinderhk. 66, 364-379 (1936)
57. Neumann, A.:
Zur Dosierungsproblematik der Therapie eitriger Meningitiden.
Mschr. Kinderhk. 107, 293-296 (1959)
58. Otten, H.:
Vergleichende Untersuchungen über die antibakterielle Wirksamkeit halbsynthetischer Penicilline.
Sonderdruck aus Medizin und Chemie.
Abhandlung aus den Medizinisch-chemischen Forschungsstätten der Farbenfabriken Bayer - Aktiengesellschaft, Band VII.
Verlag Chemie G.m.b.H., Weinheim/Bergstr. 1963

59. Ouyang, H.M. and T.T. Ting:
Haemophilus Influenzae Meningitis, Analysis of 120 Cases.
Chin.med.J. 75, 908-916 (1957)
ref. Zbl.Kinderhk. 67, 255 (1959)
60. Parker, R.T., M.J.Snyder, R.S.J.Liu, J.W.Looper, Jr.,
and T.E.Woodward:
Therapeutic Range of Chloramphenicol in Purulent Meningitis.
Antibiot.Med. 1, 192-200 (1955)
61. Platou, R.V., A.Rinker and J.Derrick:
Acute Subdural Effusions and late Sequela of Meningitis.
Pediatrics, N.Y. 23, 962-971 (1959)
62. Poetschke, G.:
Zur bakteriologischen Schnelldiagnose aus dem Liquor cerebrospinalis.
Zbl.Bakt. I. Orig. 169, 474-491 (1957)
63. Ries, H.:
Dispositionsfaktoren bei der eitrigen Meningitis.
Zschr.Kinderhk., 73, 342-354 (1953)
64. Rossi, E.:
Die Antibiotica im Kindesalter.
Helvet.pediatr.acta 7, 397-425 (1952)
65. Rossi, E.:
Die moderne Behandlung der eitrigen Meningitiden in der Pädiatrie.
Schweiz.med.Wschr. 83, 766-767 (1953)
66. Schleussing, H.:
III. Meningitis, in: Scholz, W.: Handbuch der speziellen pathologischen
Anatomie und Histologie. 13.Band/2.Teil; Bandteil A: Erkrankungen des
zentralen Nervensystems II. S.1-100.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958
67. Schloßberger, H.:
in: Kollé-Hetsch: Experimentelle Bakteriologie und Infektionskrankheiten.
11.Auflage von H.Schloßberger, S.344-351.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1952

68. Schwartz, A.B.:
The Etiology of Pachymeningitis haemorrhagica interna in Infants.
zit.n. McKay, R.J., Vt. Burlington, F.D. Ingraham and D.D. Matson,
S.387, vgl. Nr.51
69. Seelemann, K. und B. Kornatz-Stegmann:
Zur Behandlung bakterieller Meningitiden; Untersuchungen zum Übertritt
von Antibiotika aus dem Blut in den Liquor cerebrospinalis.
Dtsch.med.Wschr. 80, 1088-1091 (1955)
70. Shaw, E.B. and H.B. Bruyn:
Streptomycin in Therapy of Haemophilus influenzae Meningitis.
J.Pediatr., St.Louis, 56, 253-258 (1960)
71. Siegel, S.:
Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences, S.41 u. S.63-68.
New York, McGraw Hill 1956
72. Smith, E.S.:
Purulent Meningitis in Infants and Children.
J.Pediatr., St.Louis, 45, 425-436 (1954)
73. Smith, M., R.E. Dormont and G.W. Prather:
Subdural Effusions Complicating Bacterial Meningitis.
Pediatrics, N.Y. 7, 34-43 (1951)
74. Verron, G.:
Die eitrige Meningitis im Kindesalter. (Rückblick und Ausblick).
Kinderärztl.Praxis 30, 367-376 (1962)
75. Walter, A. und L. Heilmeyer:
Antibiotika-Fibel.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1954
76. Weinstein, L., M.A. Madoff and C.M. Samet:
The Sulfonamides: Medical Progress, Reprinted from England J.Med.
263, 793-800, 842-849, 900-907, 952-957 (1960)
77. Wolff, M. von:
Zur heutigen Prognose und Therapie der Influenzabazillen-Meningitis
auf Grund von Nachuntersuchungen.
Ann.paediat. Basel 186, 282-314 (1956)

Herrn Professor Dr. U. K ö t t g e n danke ich verbindlichst für sein freundliches Entgegenkommen, mit dem er mir gestattete, an seiner Klinik diese Arbeit ausführen zu dürfen.

Dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation und besonders seinem Direktor, Herrn Professor Dr. Dr. S. K o l l e r , bin ich für die statistische Beratung zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. F. - K. F r i e d e r i s z i c k gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und seine mir jederzeit gewährte Unterstützung sowie für seine zahlreichen wissenschaftlichen Hinweise.

LEBENS LAUF

Am 16.10.1933 wurde ich, Pablo Karl Hans-Joachim Bäumner, als Sohn des praktischen Arztes Karl Bäumner und seiner Ehefrau Nadia, geborene Müller, in Barcelona/Spanien geboren. Am 9.3.1956 legte ich die Reifeprüfung am Realgymnasium in Biedenkopf ab und begann anschließend mit dem Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn. An der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz bestand ich am 27.4.1960 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 7.8.1961 die Ärztliche Vorprüfung. Das klinische Studium absolvierte ich ebenfalls in Mainz, wo ich vom 5.8.-15.12.1964 das medizinische Staatsexamen ablegte.

